

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA  
Departamento de Obstetricia y Ginecología



VALORACIÓN DEL HUESO NASAL, DUCTUS  
VENOSO Y REGURGITACIÓN TRICUSPÍDEA PARA  
EL CRIBADO DEL SÍNDROME DE DOWN. SU  
UTILIDAD EN RIESGOS INTERMEDIOS

TESIS DOCTORAL

CRISTINA FRANCO TEJEDA

Madrid, 2013



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA  
Departamento de Obstetricia y Ginecología

VALORACIÓN DEL HUESO NASAL, DUCTUS  
VENOSO Y REGURGITACIÓN TRICUSPÍDEA PARA  
EL CRIBADO DEL SÍNDROME DE DOWN. SU  
UTILIDAD EN RIESGOS INTERMEDIOS

AUTORA:

Cristina Franco Tejeda

DIRECTORES:

Dra. Cristina Martínez Payo

Prof. Enrique Iglesias Goy

Madrid, 2013

Dra. Cristina Martínez Payo, Profesora asociada y encargada de la Unidad de Diagnóstico Prenatal del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, y el Prof. Enrique Iglesias Goy, Profesor Titular del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y Jefe de Servicio del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda,

#### INFORMAN

De que la Tesis Doctoral realizada bajo su dirección por Dña. Cristina Franco Tejeda, con el título “Valoración del hueso nasal, ductus venoso y regurgitación tricuspídea para el cribado del Síndrome de Down. Su utilidad en riesgos intermedios”, reúne los requisitos de calidad, originalidad y presentación exigibles a una investigación científica, y está en condiciones de ser sometida a la valoración del Tribunal encargado de juzgarla.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmamos la presente en Madrid, a 26 de Agosto de 2013.



Fdo. Dra Martínez Payo



Fdo. : E. Iglesias Goy

---

**“Gracias a mis padres,  
por educarme y enseñarme a ser  
como soy, por su constante  
apoyo, amor y cariño.”**

**“A Horacio, por estar  
siempre que le he necesitado y  
ayudarme en todo lo posible.”**

---

## AGRADECIMIENTOS

Desde estas líneas quiero expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que me han apoyado y ayudado en mi trayectoria profesional, y más concretamente, en la culminación de la presente Tesis Doctoral.

-A la Doctora Cristina Martínez Payo, mi directora, quien apostó por la realización de esta tesis desde el inicio. Gracias por la convicción que demostraste cuando la incertidumbre no permitía vislumbrar el horizonte. Gracias por la confianza mostrada en mí, las facilidades y disposición, gracias por tu apoyo constante. Gracias por la enseñanza.

-Al Profesor Enrique Iglesias Goy, por su co-dirección y confianza depositada en mí a lo largo de toda mi trayectoria docente.

- A los compañeros que componen la Unidad de Diagnóstico Prenatal porque a ellos debo mis conocimientos ecográficos y por haber facilitado el trabajo.

-A la Doctora Isabel Millán por la valiosa ayuda con el análisis estadístico. Gracias por su disponibilidad permanente y su dulzura.

-A Laura, quien dedicó horas de su tiempo desinteresadamente a recoger datos. Por su amistad permanente y por enriquecerme como persona.

-A mis hermanos, en especial a Isaac, por estar siempre presentes, acompañándome.

-Y finalmente a toda mi familia y a Horacio por haberme aguantado durante estos años de trabajo.

Para terminar, quiero agradecer a todas aquellas personas que de alguna manera hicieron posible la terminación de este trabajo de tesis y que no las he mencionado, gracias a todos.

# ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN.....	6
1.1	ESTIMACIÓN DEL RIESGO.....	8
1.1.1	POR EDAD MATERNA.....	8
1.1.2	TN.....	9
1.1.3	MARCADORES SÉRICOS.....	11
1.1.3.a.	Del primer trimestre.....	11
1.1.3.b.	Del segundo trimestre.....	13
1.2	CRIBADO DEL PRIMER TRIMESTRE.....	15
1.2.1	CRIBADO COMBINADO.....	16
1.3	CRIBADO DEL SEGUNDO TRIMESTRE.....	17
1.3.1	TEST TRIPLE.....	17
1.3.2	TEST CUÁDRUPLE.....	17
1.4	CRIBADO DEL PRIMER Y SEGUNDO TRIMESTRE.....	18
1.4.1	CRIBADO INTEGRADO.....	19
1.4.2	CRIBADO INTEGRADO SÉRICO.....	20
1.4.3	CRIBADO SECUENCIAL ESCALONADO.....	21
1.4.4	CRIBADO SECUENCIAL CONTINGENTE.....	23
1.5	MARCADORES ECOGRÁFICOS.....	26
1.5.1	HUESO NASAL.....	26
	- Medición ecográfica.....	27
	- Ausencia de HN de la 11 a la 13+6.....	30
	- Ausencia de HN de la 14 a la 24.....	32
	- Hipoplasia nasal.....	32
	- Inclusión del HN en el cribado.....	33
1.5.2	DUCTUS VENOSO.....	34
	- Medición ecográfica.....	34
	- Inclusión del DV en el cribado.....	36
1.5.3	ÁNGULO FACIAL FRONTOMAXILAR.....	38
	- Medición ecográfica.....	38
	- Inclusión del ángulo FFM en el cribado.....	41

1.5.4 REGURGITACION TRICUSPÍDEA.....	41
- Medición ecográfica.....	42
- Inclusión de la RT en el cribado.....	45
1.6. CRIBADO CONTINGENTE ECOGRÁFICO DEL PRIMER TRIMESTRE.....	46
1.7. PERSPECTIVA ECONÓMICA.....	50
2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	56
3 MATERIAL Y MÉTODO.....	59
3.1 MATERIAL.....	60
3.2 MÉTODO.....	60
3.2.1 Parámetros bioquímicos.....	62
3.2.2 Variables epidemiológicas.....	62
3.2.3 Ecografía de la semana 12.....	63
3.2.4 Variables económicas.....	67
3.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	71
4 RESULTADOS.....	72
- Resultados del Ductus venoso.....	84
- Resultados del Hueso nasal.....	87
- Resultados de la Regurgitación triscuspídea.....	89
- Estimación del riesgo orientado en dos fases.....	97
- Pruebas invasivas.....	98
- Resultados económicos.....	100
5 DISCUSIÓN.....	104
6 CONCLUSIONES.....	124
7 BIBLIOGRAFÍA.....	127



## ABREVIATURAS

SD.....	Síndrome de Down
TD.....	Tasa de detección
CRL.....	Longitud cráneo caudal
TFP.....	Tasa de falsos positivos
BVC.....	Biopsia de vellosidades coriales
HN.....	Hueso nasal
DV.....	Ductus venoso
RT.....	Regurgitación tricuspídea
FFM.....	Ángulo facial frontomaxilar
IC.....	Intervalo de confianza
2D.....	Modo bidimensional
3D.....	Modo tridimensional

# 1 INTRODUCCIÓN

---

## 1. INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Down (SD) es el trastorno cromosómico más frecuente siendo el síndrome malformativo más común y una causa de discapacidad psíquica; se asocia además a una discapacidad social y física importante y carece de tratamiento curativo específico<sup>1</sup>. Es por ello, que el objetivo de los programas de cribado prenatal es aumentar la tasa de detección (TD) de anomalías cromosómicas más allá de la obtenida por la edad por sí sola como se hacía en la década de los 70. Para determinar el cariotipo fetal es necesario obtener una muestra de vellosidades coriales, líquido amniótico o sangre fetal mediante una prueba invasiva<sup>2</sup>. Actualmente estos métodos invasivos siguen siendo la prueba definitiva para diagnosticar las aneuploidías fetales<sup>3</sup>. Sin embargo estos procedimientos conllevan una potencial tasa de pérdidas fetales<sup>4</sup>.

La frecuencia natural de anormalidades cromosómicas, en ausencia de diagnóstico prenatal, se estima en 6 por cada 1.000 nacimientos. La aneuploidía más frecuente es la trisomía 21 (SD) con una prevalencia de 1 cada 800 nacimientos. Las otras trisomías autosómicas comunes, son la trisomía 18 (Síndrome de Edwards) y la trisomía 13 (Síndrome de Patau) con una prevalencia de 1 recién nacido afecto cada 6.500 y 12.500 embarazos, respectivamente. La incidencia de las trisomías principales aumenta drásticamente con la edad materna, y ya que existe una tendencia a gestar a edades cada vez más avanzadas, la prevalencia general ha aumentado de tal manera que en 1974 había un SD por cada 740 embarazos y en 1994, 1 por cada 504 gestaciones<sup>5</sup>.

El diagnóstico prenatal se inició en la década de los 50 con el cultivo de células presentes en el líquido amniótico que se obtenían por amniocentesis<sup>6</sup>. La detección del SD en las últimas dos décadas se ha convertido en una práctica obstétrica establecida en los países desarrollados. En la década de los 90, Nicolaides y otros investigadores propusieron una serie de marcadores ecográficos y serológicos como predictores de riesgo de padecer un embarazo con SD que permitirían seleccionar aquellos embarazos con mayor riesgo, a los que se les ofrecería realizar una prueba diagnóstica de confirmación<sup>7,8,9,10</sup>.

## 1.1. ESTIMACIÓN DEL RIESGO

### 1.1.1. Por edad materna

El riesgo de aneuploidías aumenta con la edad materna. Además, dado que los fetos aneuploides tienen mayor probabilidad de muerte intraútero que los fetos euploides, el riesgo disminuye con el avance de la gestación<sup>11</sup>.

La tasa de muerte fetal a partir de la semana 12 hasta a término es de un 30% para la trisomía 21 y un 80% para la trisomía 13 y 18. En contraste, la tasa de muerte fetal en fetos euploides, es de un 1-2%, y en consecuencia el riesgo de trisomía disminuye con la gestación<sup>12,13,14</sup>.

Los riesgos estimados para las trisomías 21, 18 y 13 para una mujer de 20 años con 12 semanas de gestación son de aproximadamente 1 cada 1.000, 1 cada 2.500 y 1 cada 8.000, respectivamente, y los riesgos para la misma mujer de tener un bebé afectado a término es 1 cada 1.500, 1 cada 18.000 y 1 cada 42.000, respectivamente. Los riesgos respectivos para estas aneuploidías para una mujer de 35 años a las 12 semanas de gestación, es aproximadamente 1 cada 250, 1 cada 600 y 1 cada 1.800, y los riesgos a término son 1 cada 350, 1 cada 4.000 y 1 cada 10.000<sup>15</sup>.

A principios de 1970, aproximadamente el 5% de las mujeres embarazadas eran de 35 años o más, y este grupo contenía aproximadamente el 30% del número total de los fetos con trisomía 21<sup>16</sup>. Por lo tanto, la selección poniendo como base la edad materna, con un punto de corte de 35 años para definir el grupo de alto riesgo, fue asociado con un 5% de falsos positivos (ya que la gran mayoría de los fetos de este grupo son normales) y una TD del 30%. En los países desarrollados hay una tendencia general de las mujeres a quedarse embarazada a una edad mayor, por lo que ahora el 20% de mujeres embarazadas tienen 35 años o más y este grupo contiene aproximadamente el 50% del número total de los fetos con trisomía 21<sup>11</sup>.

### **1.1.2. Translucencia nuchal (TN)**

En 1866, Langdon Down informó que en los individuos con trisomía 21, la piel parece ser demasiado grande para su cuerpo<sup>17</sup>.

En la década de los 90, se dió a entender que este exceso de piel puede ser la consecuencia de la excesiva acumulación de líquido por vía subcutánea detrás del cuello fetal. Nicolaides<sup>7</sup> y otros investigadores observaron que el aumento del tamaño de este espacio se relacionaba con un incremento del riesgo de padecer aneuploidías, entre ellas el SD. Por otra parte, en fetos cromosómicamente normales, una TN aumentada indica un mayor riesgo de anomalías estructurales, síndromes genéticos raros y muerte intrauterina<sup>18,19</sup>. Dentro de las anomalías estructurales con aumento de TN, los defectos cardíacos son los más comunes tanto en fetos cromosómicamente normales como anormales<sup>18,19</sup>.

La TN se define como el acúmulo de líquido en el tejido subcutáneo de la parte posterior del cuello fetal y mediante técnicas ecográficas estandarizadas se puede determinar su tamaño con bastante precisión<sup>7</sup>. La edad gestacional óptima para la medición de la TN fetal es de la semana 11 a la semana 13 +6 días. La mínima longitud fetal cráneo-caudal (CRL) debe ser de 45 mm y el máximo 84 mm. La capacidad para lograr una medición fiable de TN precisa de una adecuada formación de los ecografistas y una técnica de ultrasonidos estándar con el fin de lograr la uniformidad de resultados entre los distintos operadores.<sup>20</sup>

#### **MEDICIÓN DE TN<sup>7</sup>**

-Ampliación de la imagen para que solamente la parte superior del tórax fetal y la cabeza estén incluidos en la pantalla.

-Se debe obtener un corte sagital del feto sin movimiento. El corte sagital medio de la cara fetal se define por la presencia de la punta ecogénica de la nariz y la forma rectangular del paladar anterior, el diencéfalo translúcido en el centro y la membrana nuchal posterior<sup>21</sup>.

- El feto debe estar separado del amnios.
- Medida realizada *on to on*.
- Debe ser medido el máximo espesor de la translucencia subcutánea entre la piel y el tejido blando que recubre la columna cervical.
- Se mide tres veces este espacio, y la medición con mayor valor es la que se utiliza para la obtención de la evaluación del riesgo. Figura 1.



Figura 1. Medición ecográfica de la TN. Caliper *on to on*.

La marca y modelo del ecógrafo también influye en la calidad de las mediciones, independientemente de la experiencia del ecografista<sup>22</sup>.

En el estudio SURUSS<sup>22</sup> se determinó que para aquellas imágenes que fueran consideradas como aceptables entre las semanas 11 y 13, la mediana de la TN de los embarazos afectados de SD era 1,91 mm. Sin embargo, en el estudio FASTER<sup>23</sup>, la mediana en la semana 12 era 2,26 mm, lo que ofrecía una TD del 60% para una tasa de falsos positivos (TFP) del 5%<sup>23</sup>.

Nicolaides y colaboradores<sup>24</sup> afirman que utilizando la TN como marcador combinado con la edad materna, TD para la trisomía 21 del 70-75% son alcanzables en la práctica habitual para una TFP del 5%, presentado resultados similares también para trisomía 18 y 13.

### 1.1.3. Marcadores séricos

El cribado bioquímico o serológico se realiza midiendo en sangre materna una serie de sustancias (marcadores bioquímicos). Estos marcadores normalmente están presentes en la sangre materna durante el curso del embarazo pero modifican sus niveles en presencia de ciertas alteraciones fetales (SD, trisomías 18 y 13, defectos del cierre del tubo neural y de pared abdominal, etc.) y de patologías obstétricas<sup>25,26,27,28,29</sup>.

Los valores que se obtienen en los marcadores séricos se expresan en múltiplos de la mediana (MoM). Los MoM se calculan dividiendo el valor obtenido en un marcador investigado, entre la mediana de los valores de ese marcador en los embarazos no afectados con la misma edad gestacional. Los valores MoM de los marcadores séricos son ajustados por el peso materno. Estos marcadores siguen distribuciones gaussianas de manera que se pueden comparar las curvas de distribución de los marcadores en los embarazos no afectados con las de SD<sup>30</sup>.

Se han identificado varios marcadores séricos en el diagnóstico del SD que, también serían válidos para el diagnóstico de otras aneuploidías y aunque ninguno de estos marcadores por sí solo ha demostrado ser lo suficientemente sensible para diferenciar embarazos con anomalías en el feto, la combinación de ellos ofrece un buen rendimiento diagnóstico<sup>25,26,27,28,29</sup>. Los podemos clasificar en dos grupos dependiendo del trimestre en el que su rentabilidad diagnóstica es mayor.

#### *1.1.3.a. Marcadores séricos del primer trimestre:*

- **Fracción beta libre de la Gonadotrofina Coriónica Humana ( $\beta$ -hCG):** Se trata de la subunidad beta de esta hormona producida por las células del sincitiotrofoblasto de la placenta. Entre las semanas 10 y 13 de gestación, la mediana en los embarazos afectados se situaría entre 1,62 MoM<sup>22</sup> y 2,42 MoM<sup>23</sup>. El estudio SURUSS<sup>22</sup> establece que su TD en el primer trimestre es del 19% como marcador individual. En el estudio FASTER<sup>23</sup> su TD es del 25%.

- **Proteína Plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A):** La concentración de PAPP-A en embarazos afectados de SD es menor que en los no afectados y sirve para discriminar unos de otros en el primer trimestre. La mediana en los embarazos positivos para el cribado es de 0,34 MoM y su TD como marcador individual es del 58%<sup>22</sup>. En el estudio FASTER<sup>23</sup> del 44%.

En la Tabla 1 se puede ver los MoM de la  $\beta$ -hCG, de la PAPP-A y de la TN en las distintas semanas del primer trimestre y la TD estimada de SD para cada marcador, publicado en el estudio FASTER<sup>23</sup>.

<b>Tabla 1. Múltiplo de la Mediana (MoM) Valores en el primer trimestre de marcadores en embarazos afectados por Síndrome de Down y su TD para un 5% de TFP</b>			
<b>Marcador</b>	<b>Nº de semanas de gestación</b>		
	11	12	13
	Valor medio MoM		
<b>TN</b>			
Estimado	2.13	1.91	1.71
Observado (IC95%)	2.14 (1.58-2.91)	2.26 (1.80-2.84)	1.43 (1.06-1.95)
<b>PAPP-A</b>			
Estimado	0.42	0.47	0.53
Observado (IC95%)	0.31 (0.18-0.52)	0.46 (0.36-0.59)	0.74 (0.51-1.08)
<b><math>\beta</math>hCG</b>			
Estimado	1.89	2.05	2.23
Observado (IC95%)	2.08 (1.16-3.70)	1.79 (1.21-2.66)	2.42 (1.52-3.85)
	TD (porcentaje)		
TN	63	60	55
PAPP-A	51	44	37
$\beta$ hCG	22	25	29

Tabla 1. Tomada del estudio FASTER<sup>23</sup>

Estos dos marcadores séricos del primer trimestre se encuentran en mayor o menor concentración según la aneuploidia presente<sup>31</sup>. Estas variaciones están reflejadas en la Tabla 2.



Tabla 2. Marcadores bioquímicos y ecográficos del primer trimestre en varias aneuploidías				
	TN	CRL	Free $\beta$ -hCG	PAPP-A
Trisomía 21	$\uparrow$ 2.5	$\leftrightarrow$	$\uparrow$ 2.2	$\downarrow$ 0.5
Trisomía 18	$\uparrow$ 3.5	$\downarrow$	$\downarrow$ 0.3	$\downarrow$ 0.5
Trisomía 13	$\uparrow$ 2.5	$\leftrightarrow$	$\downarrow$ 0.5	$\downarrow$ 0.3
S. Turner	$\uparrow$ 7.0	$\leftrightarrow$	$\leftrightarrow$	$\downarrow$ 0.5
Triploidía I	$\uparrow$ 2.5	$\leftrightarrow$	$\uparrow$ 8.0	$\downarrow$ 0.8
Triploidía II	$\leftrightarrow$	$\downarrow$	$\downarrow$ 0.2	$\downarrow$ 0.1

Tabla 2. Tomada y modificada del artículo *Aneuploidy screening in the first trimester. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 145C:18–32<sup>32</sup>

### 1.1.3.b. Marcadores séricos del segundo trimestre:

- **Alfa-fetoproteína (AFP):** La mediana en los embarazos positivos para el cribado es de 0,74 MoM y su TD individual es del 24%<sup>22</sup>.
- **Gonadotrofina Coriónica Humana total (hCG):** En el segundo trimestre, la concentración de hCG es mayor en los embarazos afectados, de manera que la mediana se sitúa, según los distintos estudios en 1,79 MoM<sup>23</sup> o 2,05 MoM<sup>22</sup>, con una TD individual del 40%.
- **Estriol no conjugado (uE3):** La concentración de este marcador también sería menor en los embarazos afectados. Así, los estudios calculan una mediana de 0,61 MoM<sup>23</sup> o 0,70 MoM<sup>22</sup> y su TD sería del 40%. Los propios autores del estudio FASTER señalan que la mediana es substancialmente menor que la calculada en otros trabajos publicados con anterioridad.
- **Inhibina A:** Los resultados del estudio FASTER y SURUSS muestran bastante diferencia en las medianas en el caso de este marcador. Mientras que en el estudio FASTER es 1,98 MoM<sup>23</sup> en el estudio SURUSS es 2,54 MoM<sup>22</sup>.

Estos marcadores también están en mayor o menor concentración en función de la aneuploidía presente como se puede ver en la Tabla 3.

Tabla 3. Marcadores de segundo trimestre en las aneuploidías				
Anomalía	AFP	HCG	Inhibina A	UE3
T21	Bajo	Alto	Alto	Bajo
T18	Bajo	Bajo	Bajo decremento	Bajo
T13	Bajo incremento	Normal	Normal	Normal
Turner	Bajo decremento	Alto/Bajo	Alto/Bajo	Bajo decremento
Triploidia I	Alto	Alto		
Triploidia II	Normal	Bajo		

Tabla 3. Tomada y modificada del artículo *Aneuploidy screening in the first trimester*. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 145C:18–32<sup>32</sup>.

Factores personales pueden influir en el riesgo y estos deben tenerse en cuenta en el cálculo de los riesgos individuales. Aunque la corrección de muchos de estos factores tiene poco impacto en las tasas de detección, pueden ser significativos considerados individualmente<sup>33</sup>. Cómo afecta esta variabilidad personal en las concentraciones de los marcadores bioquímicos queda reflejado en la Tabla 4.

Tabla 4. Factores de influencia sobre los niveles de marcadores bioquímicos en suero materno para riesgo de Trisomía 21		
Co-variable	Primer trimestre	Segundo trimestre
Edad de gestación	PAPP-A incremento, free $\beta$ -hCG decremento tras 9 semanas	AFP, UE3 incremento, hCG decremento, inhibina pequeño cambio
Peso materno	Todos decremento a incremento de peso	Todos decremento a incremento de peso
Embarazo múltiple	2 veces mayor en gemelos, 3 veces mayor en trillizos	2 veces mayor en gemelos, 3 veces mayor en trillizos
DMID	PAPP-A y free $\beta$ -hCG decremento	AFP decremento relacionado con niveles de control, UE3- y hCG decremento
Sexo fetal	free $\beta$ -hCG y PAPP-A incremento con feto femenino	HCG incremento y AFP decremento con feto femenino
TRA	free $\beta$ -hCG incremento, PAPP-A decremento	UE3 decremento, hCG incremento
Etnia	Afro-caribeños y asiáticos incremento de marcadores	AFP, hCG incremento en asiáticos y afro-caribeños, inhibina baja en afro-caribeños
Fumador	PAPP-A decremento	HCG, UE3 decremento, AFP incremento e inhibina gran incremento
Gravidez/paridad	Ambos marcadores incremento a mayor n° de embarazos	HCG decremento a mas embarazos
Sangrado vaginal	No claro si algún efecto	AFP incremento
Embarazo previo	2 a 3 veces más probable alto riesgo con embarazo previo de alto riesgo	3 a 5 veces más probable alto riesgo con embarazo previo de alto riesgo

Tabla 4. Tomada y modificada del artículo *Aneuploidy screening in the first trimester*. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 145C:18–32<sup>32</sup>.

Para hacer una descripción de los distintos cribados existentes y sus tasas de detección se han tomado como referencia principalmente dos estudios prospectivos que se describen a continuación:

-Estudio SURUSS<sup>22</sup>. Es un estudio de cohortes prospectivo en el que se incluyeron 47.053 mujeres embarazadas atendidas en 25 maternidades (24 en el Reino Unido y 1 en Austria) en centros que ofrecían cribado serológico durante el segundo trimestre. Con el fin de valorar la seguridad de las pruebas se realizó un estudio de casos y controles anidados dentro de esta cohorte prospectiva. Se realizaron medidas de TN, de marcadores serológicos y urinarios entre la semana 9 y 13, y de nuevo se obtuvieron marcadores serológicos y urinarios entre la semana 14 y 20. Los resultados se enviaron al centro coordinador y las gestantes siguieron las pautas habituales del centro. Los datos se analizaron al final del embarazo.

- Estudio FASTER<sup>23</sup>. Estudio realizado en 33.557 mujeres gestantes, en 15 centros de Estados Unidos, desde Octubre de 1999 a Diciembre 2002 estableciendo como criterios de inclusión gestaciones simples, edad materna 16 años o más, edad gestacional entre 10+3 y 13+6 semanas. Las pacientes con TN altas y anencefalia quedaron excluidas del estudio. Realizaron cribado combinado de primer trimestre, midiendo TN, PAPP-A y fracción libre de la  $\beta$ -hCG, estableciendo como punto de corte 1/150. Las pacientes regresaban a las 15-18 semanas para realizar cribado del segundo trimestre. Este cribado estaba basado en la medición de estradiol no conjugada, inhibina A,  $\beta$ -hCG y AFP con un punto de corte 1/300. Se aportaron datos completos de 33.546 gestantes con un total de 87 SD.

## **1.2. CRIBADO DEL PRIMER TRIMESTRE**

En la última década las pruebas bioquímicas se han trasladado al primer trimestre, porque cuando éstas se combinan con el valor de la TN, el rendimiento es superior a cuando se realiza en el segundo trimestre<sup>34</sup>.

En la detección de la trisomía 21 teniendo en cuenta la edad materna, la  $\beta$ -hCG y la PAPP-A, la TD es de alrededor del 65% para una TFP del 5%<sup>35</sup>.

El rendimiento es mejor si la extracción en sangre materna de estos marcadores es realizada a la semana 9 o 10 que a la semana 13 debido a que es mayor la diferencia de la PAPP-A entre embarazos trisómicos y euploides en los embarazos a edad más temprana<sup>36</sup>. A pesar de que la diferencia entre la fracción libre de la  $\beta$ -hCG entre fetos euploides y afectados es mayor a medida que avanza la gestación, la magnitud de la diferencia es menor que el de la relación opuesta de la PAPP-A.

### 1.2.1.CRIBADO COMBINADO DEL PRIMER TRIMESTRE

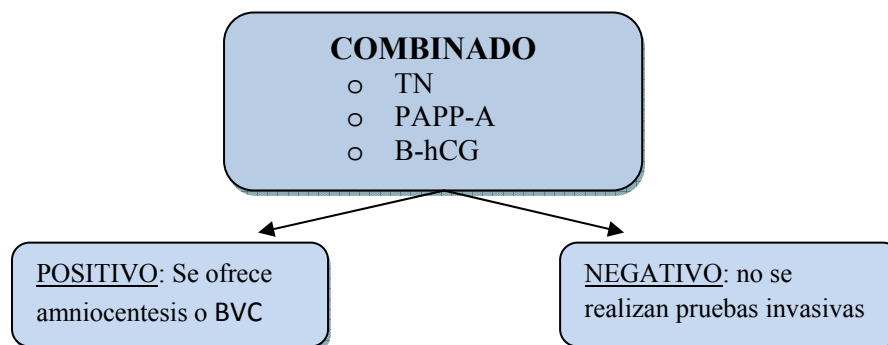


Figura 2. Figura esquemática del cribado combinado del primer trimestre.

No hay asociación significativa entre la TN y  $\beta$ -hCG libre o PAPP-A, ya sea en trisomía 21 o en embarazos euploides, y por lo tanto los marcadores ecográficos y bioquímicos pueden combinarse para proporcionar una detección más eficaz que cualquiera método considerado individualmente<sup>37,38,39,40</sup>.

El cribado combinado del primer trimestre se realiza entre la semana 11 y la semana 13+6 días de gestación y, asocia edad materna, medición de la TN y los marcadores séricos maternos,  $\beta$ -hCG libre y PAPP-A<sup>41</sup>. Figura 2.

Una de las opciones en el cribado combinado del primer trimestre para la trisomía 21 es realizar la bioquímica y la ecografía en una sola visita y así asesorar a mujeres de la evaluación de riesgo en la misma visita<sup>42,43,44,45</sup>. Esto ha sido posible gracias a la introducción de analizadores bioquímicos que proporcionan mediciones automatizadas, precisas y reproducibles dentro de los 30 minutos siguientes a obtener una muestra de sangre. El objetivo de este método no es sólo la detección de la trisomía 21, sino también el diagnóstico de otras malformaciones. Con este método, la TD de trisomía 21 en la semana 12 es aproximadamente del 90% para una TFP del 5%<sup>42</sup>.

Una estrategia alternativa para el cribado combinado del primer trimestre es la realización de las pruebas bioquímicas y de la ecografía en dos visitas separadas, con la primera realizada en la semana 9 o 10 y la segunda en la semana 12. Se ha estimado que este enfoque podría mejorar la TD de un 90% a un 93-94%<sup>46</sup>.

En el estudio de Nicolaides<sup>47</sup>, la TD del SD fue del 75,1% y 81,5% para una TFP del 1% y 1,9% respectivamente y del 92,6% para una TFP del 5,2%.

## **1.3.CRIBADO DEL SEGUNDO TRIMESTRE**

### **1.3.1.Test Triple**

Se realiza habitualmente entre las semanas 14 a 20 de gestación. Asocia los siguientes marcadores: AFP, UE3, y HCG (tanto  $\beta$  como total).

### **1.3.2.Test Cuádruple**

Se realiza habitualmente entre las semanas 14 a 20. Asocia los siguientes marcadores: AFP, UE3, hCG (tanto  $\beta$  como total) e Inhibina-A.

#### ***Efectividad del test Triple y Cuádruple***

El estudio SURUSS<sup>22</sup> y el estudio FASTER<sup>23</sup> muestran los siguientes resultados sobre el rendimiento del test triple y cuádruple en el SD. Tabla 5.

Prueba	Estudio	TFP		
		TD 75%	TD 85%	TD 95%
Triple	SURUSS	5,2%	10,9%	28%
	FASTER	7%	14%	32%
Cuádruple	SURUSS	2,9%	7,1%	22%
	FASTER	3,1%	7,3%	22%

Tabla 5. TD y TFP del test Triple y Cuádruple.

Se observa una ganancia incremental del test Cuádruple respecto al test Triple en la sensibilidad, con una reducción en la TFP para una misma TD.

#### 1.4. CRIBADO DEL PRIMER Y SEGUNDO TRIMESTRE

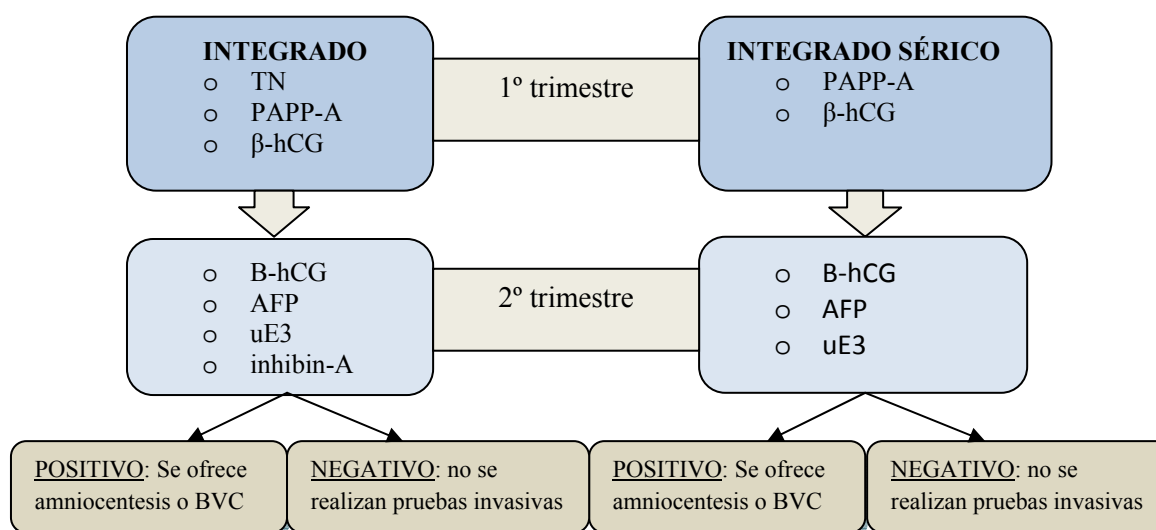


Figura 3. Figura esquemática de los test que combinan test del primer y segundo trimestre.

### 1.4.1.Cribado Integrado

El cribado integrado, incluye la realización de pruebas del primer y segundo trimestre, y la información en el segundo trimestre de un riesgo único para la gestante, resultado de la combinación de las distintas pruebas de los dos trimestres. Figura 3.

El cribado integrado consta de los siguientes marcadores:

- Primer trimestre: TN y PAPP-A
- Segundo trimestre: AFP, uE3,  $\beta$ -hCG libre e inhibina A

Los siguientes estudios analizan el cribado integrado:

- Estudio SURUSS<sup>22</sup> ya descrito anteriormente. Las pruebas del primer trimestre se realizan en la semana 10 ó en la semana 12 y las pruebas del segundo trimestre se realizan entre las semanas 14 a 20.
- Estudio FASTER<sup>23</sup> ya descrito anteriormente. Muestra las estimaciones obtenidas con marcadores del primer trimestre (TN y PAPP-A) obtenidos en las semanas 11, 12 o 13 y marcadores del segundo trimestre (AFP, uE3, hCG e inhibina A) obtenidos entre las semanas 15 y 17 de gestación.
- Estudio PALOMAKI<sup>48</sup>. Combina las distribuciones de marcadores publicados por el estudio SURUSS para el SD y embarazos no afectados en el primer y segundo trimestre, con una distribución de la edad materna y del riesgo de SD asociado a la edad en un modelo estadístico basado en la simulación del modelo de Monte Carlo y compara tres estrategias de cribado prenatal: cribado Integrado, cribado Secuencial y el cribado Contingente.

#### *Efectividad del cribado Integrado*

Los estudios SURUSS y FASTER estiman una TFP tras fijar una TD global. El estudio de Palomaki<sup>48</sup> ofrece resultados de la TD para una TFP fija. Los resultados del cribado integrado obtenidos en los distintos estudios, basados en la determinación de

marcadores del primer trimestre en la semana 12 y como marcadores de segundo trimestre AFP, uE3, hCG e inhibina A, para los que se tienen datos en los tres estudios, se resumen en la Tabla 6.

Los resultados obtenidos en el cribado cuando se aplica en la práctica a una población de gestantes, va a variar en función del punto de corte de nivel de riesgo que seleccionemos.

Estudio	TFP		
	TD 75%	TD 85%	TD 95%
SURUSS	0,4%	1,4%	8,6%
FASTER	0,2%	0,8%	5,0%
	TD 74,5%	TD 86,1%	TD 92,5%
Palomaki	0,3%	1,6%	5,0%

Tabla 6. TD y TFP del cribado Integrado

#### 1.4.2. Cribado Integrado Sérico

Cuando no es posible realizar un estudio ecográfico para valorar la TN existe la opción de realizar el cribado Integrado sérico. Esta incluye marcadores del primer trimestre (PAPP-A) y marcadores del segundo trimestre (AFP, uE3,  $\beta$ -hCG libre e inhibina A), y al igual que el cribado Integrado, también incluye la información de un riesgo único para la gestante en el segundo trimestre resultado de la combinación de los resultados del primer y segundo trimestre. Figura 3.

##### *Efectividad del cribado Integrado sérico*

Los resultados de los estudios para esta prueba, basados en la determinación de los marcadores del primer trimestre en la semana 10 en el estudio SURUSS y en la semana 12 en el FASTER y utilizando AFP, uE3, hCG e inhibina A como marcadores séricos del segundo trimestre, en función de las TD son los siguientes: Tabla 7



Estudio	TFP		
	TD 75%	TD 85%	TD 95%
SURUSS	1%	3%	13,2%
FASTER	1,6%	4,4%	17,0%

*Tabla 7. TD y TPF del cribado integrado sérico.*

### 1.4.3. Cribado Secuencial escalonado

En el cribado Secuencial escalonado se realizan pruebas del primer trimestre (bien el cribado combinado o TN+PAPP-A) y el resultado se interpreta inmediatamente. Se establece un punto de corte que consiga unas TFP determinadas, a partir del cual se considera el resultado positivo o negativo.

Si el resultado es positivo, se ofrece una prueba diagnóstica a la gestante (biopsia corial o amniocentesis). Si el resultado es negativo se realizan pruebas del segundo trimestre (AFP, uE3, hCG, inhibina A) y se establece una nueva estimación del riesgo con los resultados conjuntos de las pruebas del primer y segundo trimestre. Con los resultados de las pruebas del primer trimestre se establece una finalización temprana del cribado en aquellos embarazos de alto riesgo. Figura 4.

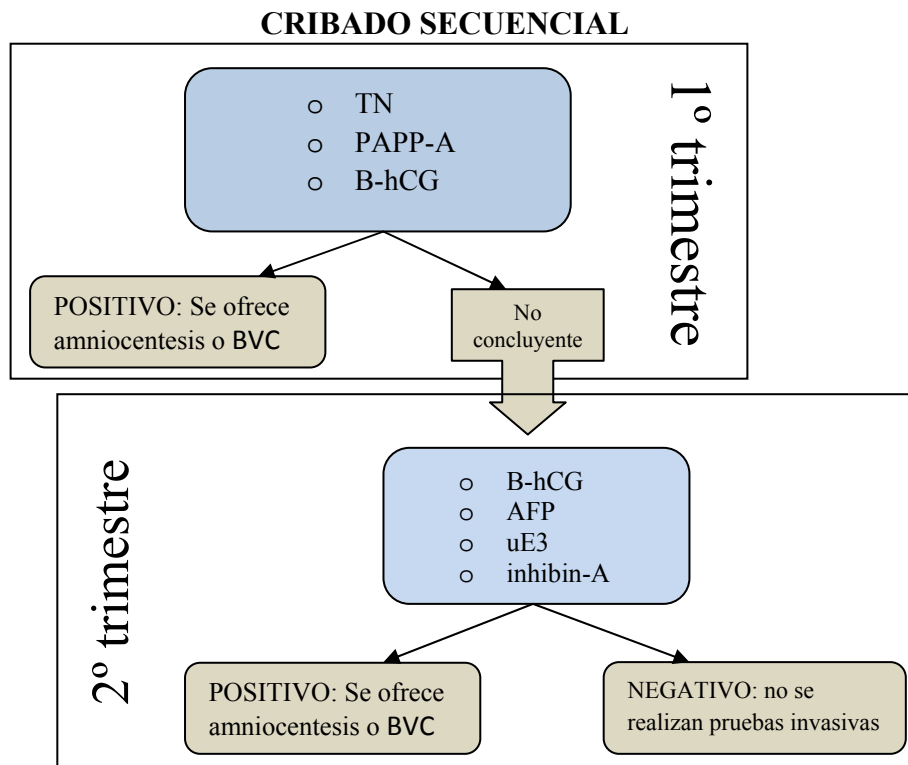


Figura 4. Figura esquemática del cribado secuencial escalonado

### ***Efectividad del cribado Secuencial escalonado***

Un estudio de Wald y colaboradores<sup>49</sup> analiza el cribado Integrado, el cribado Secuencial escalonado y el cribado Contingente, estimando TD y TFP utilizando un modelo de simulación de Monte Carlo y los datos relativos a los embarazos con SD y los embarazos no afectados del estudio SURUSS. El estudio de Palomaki<sup>48</sup>, ya comentado anteriormente, analiza también las tres estrategias de cribado: Integrado, Secuencial escalonado y Contingente.

El estudio de Wald<sup>49</sup> establece un punto de corte para la prueba del primer trimestre que alcance TFP entre 0,05% y 5% y presenta los resultados de la prueba para TD globales de 85%, 90% y 95%. El estudio de Palomaki establece una TFP fija global y una TFP y un punto de corte asociado a esta para el primer trimestre y para el segundo trimestre. Los resultados de las pruebas con relación a las TD y TFP globales varían en función de los puntos de corte elegidos. En la siguiente tabla se presenta un resumen de los resultados que muestran esta variación:

	Wald		Palomaki	
TD prueba primer trimestre	66%	79%	71,8%	76,7%
TFP prueba primer trimestre	0,5%	2%	1,5%	2,5%
Punto de corte prueba primer trimestre	1:30	1:114	1:63	1:100
TD global	90%	90%	84,3%	86,2%
TFP global	2,25%	2,97%	2%	3%

Tabla 8. TD y TFP del cribado secuencial escalonado.

### 1.4.3. Cribado secuencial contingente

En el cribado secuencial contingente y sobre la base de los resultados de las pruebas del primer trimestre (cribado combinado o TN+PAPP-A) se establecen dos puntos de corte, uno de alto riesgo y otro de bajo riesgo que clasifica a las mujeres en tres grupos:

- Mujeres de alto riesgo a las que se les ofrece realizar una prueba diagnóstica (biopsia corial o amniocentesis).
- Mujeres de bajo riesgo a las que no se realizan más pruebas de cribado.
- Mujeres del grupo intermedio a las que se realizan pruebas del segundo trimestre (AFP, uE3, hCG, inhibina A), estableciendo una nueva estimación del riesgo basándose en los resultados conjuntos de las pruebas del primer y segundo trimestre, e informando a la gestante del resultado en el segundo trimestre. Figura 5.

En el cribado secuencial contingente es importante la determinación de los puntos de corte, de forma que el punto de corte del primer trimestre identifique una proporción significativa de SD con un número pequeño de falsos positivos. Por otra parte, el grupo de gestantes de bajo riesgo en las que no se va a seguir el cribado debería ser de un tamaño suficiente para minimizar el número de gestantes que requieran cribado del segundo trimestre. El grupo intermedio debería identificar la mayoría de los SD tras las pruebas del segundo trimestre, con un número limitado de pacientes a las que se ofrece amniocentesis.

### SECUENCIAL CONTINGENTE

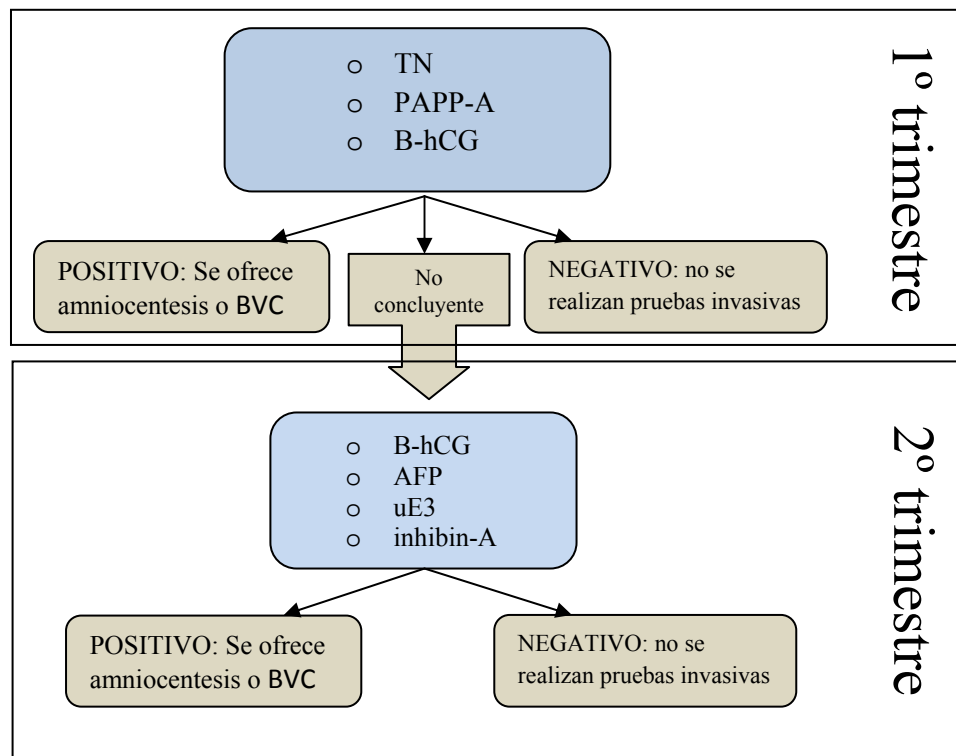


Figura 5. Figura esquemática del cribado secuencial contingente.

#### ***Efectividad del cribado secuencial contingente***

Los estudios de Wald<sup>49</sup> y Palomaki<sup>48</sup> analizan esta estrategia de cribado. En el estudio de Wald, los resultados para una TD global del 90%, una TFP en el primer trimestre de 0,5% y dos puntos de corte, uno para alto riesgo de 1/30 o mayor y otro de bajo riesgo de 1/2000 o menor, ofrecen una TFP global de 2,42%.

En el estudio de Palomaki, para una TFP global del 2%, una TFP en el primer trimestre de 0,5% con un punto de corte de alto riesgo de 1/22 o mayor y otro de bajo riesgo de 1/1.500 o mayor, ofrece una TD global de 86,6%. Otro estudio analiza los protocolos para el cribado del SD con el cribado Secuencial Contingente que pueden ser implementados en la práctica<sup>50</sup>. Estos protocolos basados en pruebas del primer trimestre (TN, PAPP-A y  $\beta$ -hCG libre ó hCG total) seguidos de forma selectiva por marcadores del segundo trimestre (AFP, uE3,  $\beta$ -hCG libre o hCG total e inhibina A) consiguen TD de un 91% con una TFP de 2,1% para el Reino Unido y TD de 89% con una TFP de 3,1% para EEUU.

## Rendimiento global de las distintas estrategias

Con el fin de valorar el rendimiento global de las estrategias más efectivas, se ha realizado una tabla comparativa sobre la base de los resultados presentados por los distintos estudios descritos hasta ahora. Tabla 9

	TD (%)	TFP (%)
Edad materna	30	5
<i>1º trimestre</i>		
Edad materna +TN	75-80	5
Edad materna + $\beta$ -hCG+PAPP-A	60-70	5
Combinado	90	5
<i>2º trimestre</i>		
Triple test	90	14.7
Cuádruple test	90	10.6
<i>1º y 2º trimestre</i>		
Integrado	90	2.6
Integrado sérico	90	5.3
Secuencial	90	2.25
Contingente	90	2.42

Tabla 9. TD y TFP de las distintas estrategias de cribado.

Los test de cribado que combinan primer y segundo trimestre son los que presentan mejores TD del SD con menos TFP, estando el resultado final en el segundo trimestre<sup>51,52,53</sup>. En los últimos años se ha hecho un considerable esfuerzo en el movimiento del cribado al primer trimestre. Siendo así, se prevé proporcionar a las mujeres más tranquilidad y permite que si la interrupción del embarazo es requerida, se pueda completar antes de que los movimientos fetales sean evidentes generando de este modo menos ansiedad a la mujer. También hay que tener en cuenta que la interrupción del embarazo en el primer trimestre es más segura que en embarazos más avanzados<sup>54</sup>.

*De este modo si el cribado Combinado del primer trimestre pudiera ser mejorado, manteniendo la TD y disminuyendo la TFP y con ella la necesidad de pruebas invasivas, esto lo colocaría al menos al mismo nivel que el cribado Contingente.*

*Para ello, en los últimos años se ha demostrado la validez de marcadores ecográficos que usados en el primer trimestre, mejoran las tasas de rendimiento del cribado combinado. Éstos son el hueso nasal (HN)<sup>55</sup>, el ductus venoso (DV)<sup>56</sup>, la regurgitación tricuspídea (RT)<sup>57</sup> y el ángulo facial frontomaxilar (AFM)<sup>58</sup>.*

## **1.5.MARCADORES ECOGRÁFICOS DEL PRIMER TRIMESTRE**

### **1.5.1. HUESO NASAL (HN)**

La evaluación prenatal del HN con ecografía está demostrando ser un marcador excepcionalmente potente para SD. Esto no es sorprendente dado el hecho de que el fenotipo SD ha sido conocido por estar asociado con anomalías del puente nasal desde su original descripción por Langdon Down en 1866<sup>50</sup>. Sin embargo las anomalías en la aparición del HN y el poder visualizar estos hallazgos por ecografía no fue demostrado hasta los inicios de 2001. El primero de estos estudios fue publicado en 2001<sup>59</sup>. En este estudio, se vio una notable diferencia en la incidencia de ausencia de HN en los fetos con SD y en los fetos euploides cuando fue buscado durante la ecografía de la semana 11 a la semana 14. La incidencia de ausencia de HN en los fetos SD fue del 73%, mientras que sólo en el 0,5% de fetos con cromosomas normales se observó el HN ausente. La presencia o ausencia del HN, se encontró que era independiente de otras variables maternas o fetales. Por lo tanto, se llegó a la conclusión que la evaluación del HN se puede añadir al arsenal de los marcadores ecográficos para SD. Esta gran diferencia en la incidencia de ausencia del HN no sólo aumentó la sensibilidad de la TD precoz (11-14 semanas) sino que también disminuyó la TFP. De esta manera, la evaluación correcta del HN disminuye el riesgo de exponerse a procedimientos invasivos en los fetos euploides.

## TÉCNICA PARA EVALUACIÓN ECOGRÁFICA DEL HN

Los huesos nasales son dos estructuras diferentes y pueden ser identificadas como tal en la ecografía. Para ser válida la evaluación del HN, debe ser llevado a cabo un estricto conjunto de reglas<sup>60,61</sup>. Esto es especialmente cierto durante la ecografía del primer trimestre. Las variables de confusión más importantes son la presencia de estructuras cartilaginosas y estructuras óseas dentro de la cara fetal diferentes a las del HN, y el hecho de que en ecografía, la piel que recubre el puente nasal es en apariencia muy ecogénica, especialmente en el primer trimestre y la primera parte del segundo trimestre. Los huesos nasales son estructuras alargadas muy finas, y son generalmente fáciles de ver a lo largo de su eje longitudinal, pero difícil o imposible de visualizar en su eje transversal. Con algunas excepciones, la técnica para la evaluación del HN al principio del embarazo (11-13+6 semanas de gestación) y en gestaciones más avanzadas, es muy similar.

- La magnificación de la imagen debe ser tal que la cabeza y la parte superior del tórax debe ocupar toda la pantalla.

- La cara fetal debe estar enfrentada al transductor.

- Un corte sagital medio del feto debe ser obtenido.

- El transductor debe estar paralelo al eje longitudinal del HN con un ángulo de insonación de 90°. Figura 6. Si el transductor tiene un ángulo de insonación de 0° o 180° respecto al eje longitudinal del HN, éste puede parecer artificialmente ausente. Esto ocurre porque de este modo se está visualizando por el transductor el eje transversal del HN. Para medir el HN en el segundo trimestre, un ángulo un poco oblicuo (45° o 135°) ayudará a definir los bordes del HN.

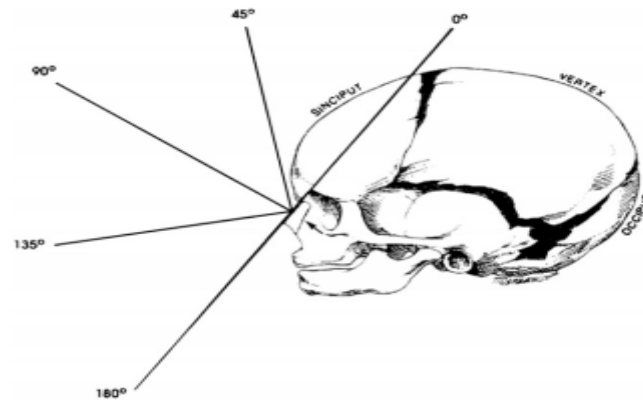


Figura 6. Representación de los ángulos de insonación respecto al eje longitudinal del HN. Figura tomada y modificada de O'Brien W, Cefalo R, Labor and delivery, in *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies* (3rd edn), Niebly JR, Simpson JL (eds), Churchill Livingstone: New York, NY, 1996; 393

-Las líneas ecogénicas siguientes son importantes de identificar: una es la piel sobre el puente nasal, otra línea por debajo y paralela a la piel que representa el HN, y una tercera línea ecogénica que está más lejos y en un nivel ligeramente más alto, que representa la piel sobre la punta de la nariz. Figura 7. Las 2 líneas paralelas que corresponden a la piel sobre el puente nasal y al HN componen el signo llamado "igual". La línea que representa el HN es más gruesa y más ecogénica que la piel.



Figura 7. Perfil fetal a las 12 semanas de gestación con HN normal en feto euploide.



Si la parte inferior del signo igual falta, el HN es considerado como ausente. Figura 8. En ocasiones, una línea tenue y ligeramente ecogénica, que probablemente representa el cartílago nasal, es vista en la zona del puente nasal. Si esta línea es menos ecogénica que la piel o si sólo se ve un pequeño punto ecogénico, el HN también se considera ausente en la mayoría de los estudios. La única excepción es un estudio realizado por Orlandi y colaboradores<sup>62</sup>. En este estudio, el HN se consideraba ausente si había evidencia absoluta de no existir nada por debajo de la piel.



*Figura 8. Perfil fetal a las 12 semanas de gestación con HN ausente en feto con trisomía 21.*

- Si el HN está ausente en la ecografía entre las semanas 11 y 12 de gestación, se recomienda que se repita el examen en 1 semana. El resultado del segundo examen es el que debe ser utilizado para la evaluación del riesgo. Este enfoque reduce la TFP.

La evaluación del HN, especialmente durante la ecografía de la 11 a la 13+6 semanas de gestación, requiere una adecuada formación y experiencia antes de que pueda ser utilizado en la práctica clínica. Cicero y colaboradores<sup>63</sup> estudiaron el número de exámenes necesarios para que un ecografista sea considerado experto para la valoración del HN. A quince ecografistas, entrenados para llevar a cabo la ecografía de la semana 11 a la 13+6, se les enseñó la técnica de evaluación del HN. Encontraron que

el número medio de estudios requerido para lograr competencia en la evaluación del HN fue de 80 (oscilaron entre un mínimo de 40 exámenes y un máximo de 120).

#### AUSENCIA DE HN DE LA SEMANA 11 A LA SEMANA 13+6

En 2003 Cicero<sup>64</sup> y colaboradores presentaron el análisis de la evaluación del HN durante las semanas 11 y 14 en un total de 3788 pacientes. En el 98,9% de los casos se logró una valoración satisfactoria del HN en este momento de la gestación. La incidencia de HN ausente en fetos con trisomía 21 no cambió significativamente desde el original artículo publicado en 2001 (67% vs 73%). Sin embargo, la incidencia de ausencia del HN en fetos con cariotipo normal fue más grande que la que se señaló anteriormente (2,8% frente a 0,5%). En este artículo, se estratificó a la población estudiada según la raza, el valor de la TN, y la edad gestacional (basada en la medición del CRL). Se observó que la incidencia de ausencia de HN fue mayor en fetos afrocaribeños y asiáticos que en la población general, por lo que en estas poblaciones la contribución del HN para evaluar el riesgo de SD es menor al presentar mas falsos positivos. De manera similar, se observó que cuando el CRL estaba en el rango de 45-64 mm, la incidencia de ausencia de HN en la población euploide fue de 3,9% - 4,6%, mientras que más avanzada la gestación (CRL 65-84 mm) la incidencia de ausencia del HN fue 1,0% - 1,5%. Sin embargo, la incidencia de HN ausente en la población SD permanece relativamente constante para CRL valores en el rango de 45-74 mm (66% - 79%), pero cae a un 44% a los 75-84 mm (semanas 13-14 de gestación), porcentaje que más se aproxima a las incidencias globales reportadas en el segundo trimestre. También se observó que a medida que aumenta la medida de la TN, la incidencia de ausencia de HN también aumenta. A pesar de estas diferencias según el valor del CRL y de la TN, el HN demostró ser un marcador independiente de estos parámetros. Entre las otras aneuploidías, la trisomía 18 es la que presenta mayor incidencia de ausencia de HN (57%), seguido por la trisomía 13 (32%) y el Síndrome de Turner (9%).

En los datos combinados de 8 estudios, el perfil fetal se examinó con éxito en el 98,5% de los casos y el HN estaba ausente en 175 de 14.048 fetos cromosómicamente normales (1,2%) y en 272 de 397 fetos con trisomía 21 (68,5%). Tabla 10. La ausencia del HN también se ha reportado en el 55% de los fetos con trisomía 18, el 35% de las trisomías 13 y el 10% con Síndrome de Turner.<sup>59,64-71</sup>

Tabla 10: Estudios sobre la prevalencia del HN en fetos con T 21 en el primer trimestre			
Autor	Examen satisfactorio	Ausencia de hueso nasal	
		Normal (n) (%)	Trisomía 21 (n) (%)
Cicero <sup>59</sup>	701/701 (100%)	3/603( 0.5%)	43/59(72.9%)
Otano <sup>65</sup>	183/194 (94.3%)	1/175(0.6%)	3/5 (60%)
Zoppi <sup>66</sup>	5525/5532 (99.8%)	7/3463 (0.2%)	19/21 (70%)
Orlandi <sup>67</sup>	1027/1089 (94.3%)	10/1000 (1%)	10/15 (66.7%)
Viora <sup>68</sup>	1752/1906 (91.9%)	24/1733 (1.4%)	8/10 (80%)
Senat <sup>69</sup>	956/1040 (91.9%)	4/944 (0.4%)	3/4 (75%)
Wong <sup>70</sup>	119/143 (83.2%)	1/114 (0.9%)	2/3 (66.7%)
Cicero <sup>64</sup>	3788/3829 (98.9%)	93/3358 (2.8%)	162/242 (67%)
Cicero <sup>71</sup>	5851/5818 (98.9%)	129/5223 (2.5%)	229/333 (68.8%)

Tabla 10. Tomada y modificada del artículo *Nasal bone assessment in prenatal screening for trisomy 21. Am J Obstet Gynecol 2006;195:1219-30*<sup>72</sup>

Los datos de todos los estudios publicados han sido contradictorios con los resultados del estudio FASTER<sup>23</sup>. En este último se incluyó la valoración del HN en 6.316 fetos de los que se realizó ecografía de la semana 10 a la semana 14. El examen con éxito del HN se logró en solo el 75,9% de los casos y se informó como presente en 9 de todos los fetos con trisomía 21. La explicación más probable para estos hallazgos es que la técnica utilizada para la evaluación del HN no era compatible con las de otros autores. Por otra parte, un informe basado en el programa de garantía de calidad, reveló que un corte sagital medio fue obtenido en sólo el 50% de los casos, por lo que se deduce que fue difícil de conseguir una exacta valoración del HN.

## AUSENCIA DE HN DE LA 14 A LA 24 SEMANAS

Seis estudios analizaron el perfil fetal valorando el HN<sup>73-79</sup>. En los datos combinados de estos estudios, el HN estaba ausente en el 37% de los fetos con trisomía 21 y en el 1% de los fetos cromosómicamente normales. Tabla 11.

Tabla 11: Estudios sobre prevalencia de ausencia de HN en fetos cromosómicamente normales y trisomía 21 en el segundo trimestre			
Estudio	Gestación (semanas)	Prevalencia de ausencia HN	
		Trisomía 21	Euploide
Bromley et al <sup>73</sup>	15-20	6/16 (37.5%)	
Cicero et al <sup>74</sup>	15-22	11/34 (32.4%)	6/982 (0.6%)
Vintzileos et al <sup>75</sup>	18-20	12/29 (41.3%)	0/102 (0%)
Odibo et al <sup>76</sup>	15-22	5/18 (27.8%)	14/583 (2.4%)
Cusick et al <sup>77</sup>	16-19	1/4 (25%)	3/814 (0.4%)
Tran et al <sup>78</sup>	14-24	11/31 (35.5%)	1/136 (0.7%)
Benoit et al <sup>79</sup>	17-26	8/14 (57.1%)	0/18 (0%)
<b>Total</b>		<b>54/146 (37%)</b>	<b>25/2868 (0.9%)</b>

Tabla 11. Tomada y modificada del artículo *Nasal bone assessment in prenatal screening for trisomy 21. Am J Obstet Gynecol 2006;195:1219-30*<sup>72</sup>.

## HIPOPLASIA NASAL

Se define hipoplasia nasal cuando la longitud del HN es inferior a 3 mm en la semana 16 y 4,5 mm en la semana 20<sup>72</sup>. Los datos del primer trimestre acerca de la medición del HN, muestran más divergencia en sus resultados. La explicación más probable a esto es que la técnica utilizada en los estudios es diferente. Los rangos de referencia basados en una medición que incluye tanto la parte hipercoica central del HN como las partes ecogénicas de cada extremo<sup>67,80</sup> son mayores que aquellos en los que sólo está medido el centro hipercoico<sup>77,81</sup>.

La medición de la longitud del HN en el primer trimestre ha demostrado por tanto que no tiene mucho beneficio en el cribado para la trisomía 21. Cicero y

colaboradores<sup>81</sup> examinaron 25 fetos con trisomía 21 identificando el HN entre la semana 11 y la semana 13+6 de gestación. Encontraron que a pesar de que la longitud del HN en estos fetos tendía a ser corto, no fue significativamente diferente de la longitud de los fetos euploides. Orlandi y colaboradores<sup>67</sup> encontraron que la longitud del HN en los 5 fetos con trisomía 21 con un HN presente estaba por debajo del percentil 50. Sin embargo, el grado de desviación de lo normal era demasiado pequeño para que esta medición pudiera tener utilidad en la detección de trisomía 21.

#### INCLUSIÓN DEL HN EN LA EVALUACIÓN PRENATAL DEL CRIBADO DE TRISOMÍA 21 EN EL PRIMER TRIMESTRE.

Como ha quedado reflejado anteriormente, un cribado eficaz para la trisomía 21 y otros defectos cromosómicos, se puede lograr en el primer trimestre mediante combinación de la edad materna, medición de TN,  $\beta$ -hCG y PAPP-A. Estudios prospectivos de cribado han demostrado que para una TFP del 5%, la TD de la trisomía 21 es del 90% aproximadamente. Un estudio caso-control que comprende 100 trisomía 21 y 400 embarazos únicos cromosómicamente normales de la semana 11 a la semana 13+6, ha encontrado que la constatación ecográfica de la presencia o ausencia del HN es independiente de los niveles en suero materno de  $\beta$ -hCG y PAPP-A<sup>82</sup>. Por lo tanto, la evaluación del HN puede ser añadido a la combinación de TN,  $\beta$ -hCG y PAPP-A en las mediciones de la semana 11 a la semana 13+6 para la detección de la trisomía 21. A través de modelos matemáticos, se estimó que con la inclusión del HN en la evaluación prenatal del cribado de trisomía 21 en el primer trimestre, para una TFP del 5%, la tasa potencial de detección de la trisomía 21 sería más del 95%.

### 1.5.2.DUCTUS VENOSO (DV)

El DV es un vaso sanguíneo presente durante la vida embrionaria y fetal que se origina en la vena umbilical y desemboca en la vena cava inferior próximo a su entrada en la aurícula derecha. El DV dirige la sangre muy oxigenada hacia el corazón, que luego es preferentemente desviada a las cavidades izquierdas del corazón a través del foramen oval. La forma normal de onda Doppler del DV es pulsátil y siempre debe mostrar flujo anterógrado en el que se identifican:

- Un primer pico de máxima velocidad, sístole ventricular (*onda S*).
- Un segundo pico durante la diástole precoz, llenado pasivo ventricular (*onda D*).
- Un valle, llenado activo de los ventrículos o contracción auricular (*onda a*). Figura 9.

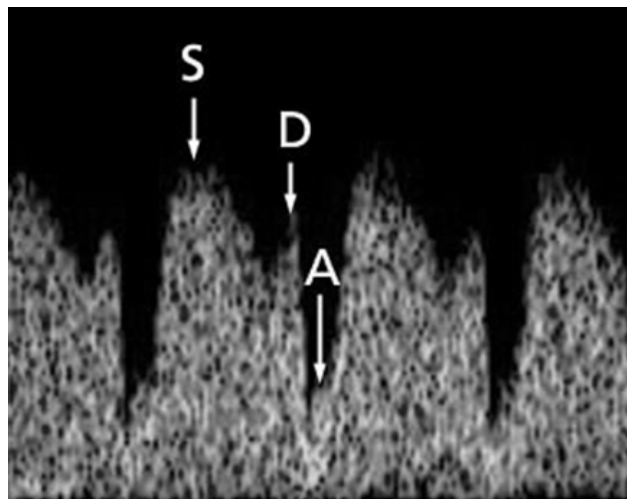


Figura 9. Componentes normales de la Onda de Velocidad de Flujo del DV.

### MEDICIÓN DEL DV

En el estudio del DV hay que seguir los siguientes criterios<sup>83</sup>:

- Los exámenes se llevan a cabo durante la quiescencia fetal.
- El aumento de la imagen es tal que el tórax y el abdomen fetal deben ocupar toda la pantalla.
- Hay que obtener una visión ventral medio sagital del tronco fetal.

-El mapeo de flujo color se utiliza para demostrar la vena umbilical, DV y el corazón fetal.

-La muestra Doppler pulsado debe ser pequeña (0.5-1.0 mm) para evitar la contaminación de las venas adyacentes.

- El ángulo de insonación menor de 30°.

-El filtro se fija a una frecuencia baja (50-70 Hz) para permitir la visualización de la forma de onda entera.

-Velocidad de recogida de la onda rápida (2-3 cm/s), para que entre 3-5 ondas se vean en la pantalla.

-Se considera patológica la *onda a* ausente o reversa en el flujo ductal. Figura 10 y Figura 11.

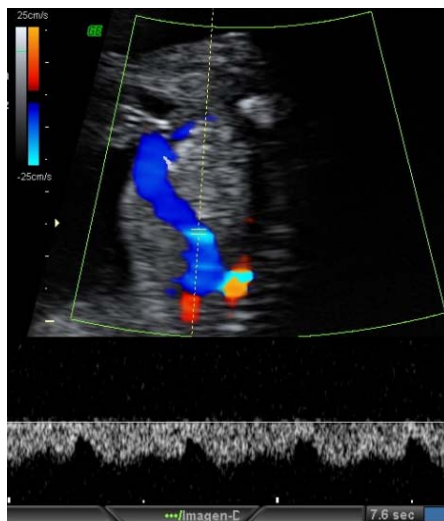


Figura 10. Onda *a* presente del DV.

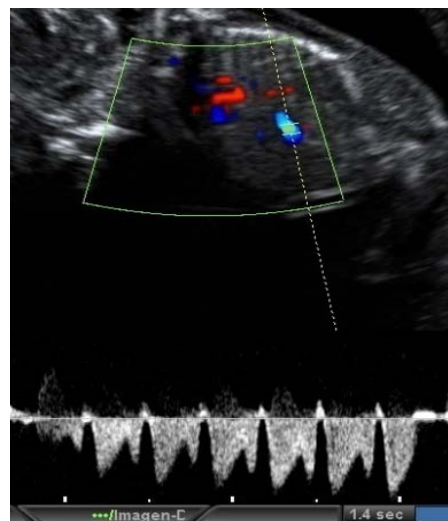


Figura 11. Onda *a* reversa del DV.

Una alta proporción de los fetos con trisomía 21 y otras anormalidades cromosómicas presentan un aumento de impedancia en el flujo del DV a las 11-13 semanas de gestación. En los datos combinados de siete estudios, el flujo sanguíneo ductal anómalo se observó en el 5,2% de los fetos euploides, y en el 70,8%, 89,3%, 81,8% y 76,9% de los fetos con trisomías 21, 18, 13 y Síndrome de Turner, respectivamente. Tabla 12<sup>84-90</sup>.

**Tabla 12:** Resumen de estudios que reportan la incidencia de anomalía del DV en fetos euploides, trisomía 21, 18 y 13 en el primer trimestre

	<i>N</i>	<i>Normal</i>	<i>Trisomía 21</i>	<i>Trisomía 18</i>	<i>Trisomía 13</i>	<i>Síndrome de Turner</i>
Matias <i>et al.</i> <sup>84</sup>	486	13/423 (3.1)	35/38 (92.1)	12/12 (100)	5/7 (71.4)	2/3 (66.7)
Antolinet <i>et al.</i> <sup>85</sup>	924	39/911 (4.3)	5/7 (71.4)	3/3 (100)	-	1/1 (100)
Murta <i>et al.</i> <sup>86</sup>	372	7/343 (2.0)	18/18 (100)	1/1 (100)	2/2 (100)	2/2 (100)
Zoppiet <i>et al.</i> <sup>87</sup>	325	38/292 (13.0)	14/20 (70.0)	6/7 (85.7)	1/1 (100)	1/3 (33.3)
Borrell <i>et al.</i> <sup>88</sup>	3382	162/3249 (5.0)	36/48 (75.0)	-	-	-
Toyama <i>et al.</i> <sup>89</sup>	1097	69/1075 (6.4)	5/7 (71.4)	3/5 (60.0)	1/1 (100)	4/4 (100)
Prefumoet <i>et al.</i> <sup>90</sup>	572	26/497 (5.2)	18/47 (38.3)	-	-	-
<b>Total</b>	<b>7158</b>	<b>354/6790 (5.2)</b>	<b>131/185 (70.8)</b>	<b>25/28 (89.3)</b>	<b>9/11 (81.8)</b>	<b>10/13 (76.9)</b>

Tabla 12. Tomada y modificada del artículo *Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11–13 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 2009; 33: 512–517*<sup>91</sup>.

El flujo ausente o invertido en la morfología del DV se ha asociado tanto con aneuploidía como con enfermedad cardíaca congénita. La asociación entre cardiopatía y alteración en la onda de flujo del DV ha sido abordada en un artículo de Matias y colaboradores<sup>92</sup> en el que estudió la onda de flujo del DV en 200 embarazos únicos con TN aumentada. Un flujo ausente o reverso durante la contracción auricular se observó en 11 de los 142 fetos cromosómicamente normales con TN aumentada. Defectos importantes del corazón y/o de grandes vasos estaban presentes en siete de los 11 con flujo ductal anormal y aumento de TN, pero en ninguno de los 131 con flujo normal. Dicho de otro modo, entre los fetos cromosómicamente normales que presentaban un aumento de la TN y anomalía en el flujo del DV de la semana 10 a la semana 14, se encontró un defecto cardíaco en 64% de los casos.

## INCLUSIÓN DEL DV EN LA EVALUACIÓN PRENATAL DEL CRIBADO DE TRISOMÍA 21 EN EL PRIMER TRIMESTRE.

Al inicio existía incertidumbre acerca de si la presencia de flujo anormal en el DV estaba asociada con otros marcadores ecográficos o marcadores bioquímicos del primer trimestre, y en la medida en que la evaluación del DV podría mejorar el rendimiento del cribado combinado en el primer trimestre.



La hipótesis de una insuficiencia cardíaca temporal puede ser utilizada como uno de los mecanismos subyacentes que explicaría una onda de flujo ausente o reversa en la circulación venosa central durante la contracción auricular<sup>92</sup>. El deterioro de la función ventricular puede aumentar la resistencia al llenado ventricular y, en consecuencia, la precarga. Este aumento de la presión se puede transmitir a la circulación venosa, con los cambios transitorios en la morfología de onda en el DV, con un flujo invertido durante la contracción auricular y una resolución posterior, lo que sugiere un fenómeno temporal. La insuficiencia cardíaca transitoria también está involucrada en la fisiología de la TN. La misma disfunción cardíaca temprana puede producir una acumulación de líquido transitorio en la parte posterior del cuello Sin embargo, no se ha encontrado una correlación significativa entre la ausencia de *onda a* del DV y el grosor de la TN<sup>85</sup>.

Maiz en 2009<sup>91</sup> aplicó el cribado combinado en embarazos únicos, incluyendo 614 fetos euploides, 122 con trisomía 21, 36 con trisomía 18, 20 con trisomía 13 y 8 con Síndrome de Turner. En todos los casos la onda de flujo del DV fetal fue evaluada. Se examinó los resultados de su estudio en dos estrategias de cribado: primero, la evaluación de la *onda a* en todos los pacientes y, segundo, primera fase de cribado usando el cribado combinado en todos los pacientes, seguido por la segunda etapa de evaluación de la *onda a* sólo en aquellos que habían presentado un riesgo intermedio de 1/51 a 1/1.000. Los resultados de este estudio de cribado prospectivo demostraron que la *onda a* del DV de la semana 11 a la semana 13+6 de gestación, se encuentra reversa aproximadamente en el 3% de los fetos euploides, en el 65% de los fetos con trisomía 21, en el 55% de aquellos con trisomías 13 y 18, y en el 75% de las personas con Síndrome de Turner. La inclusión de DV en el cribado del primer trimestre, llevado a cabo por edad materna, TN,  $\beta$ -hCG y PAPP-A, aumenta la TD de trisomía 21 a un 96% para una TFP del 2,5%.

### **1.5.3.ÁNGULO FACIAL FRONTOMAXILAR (FFM)**

La trisomía 21 se asocia fenotípicamente con un perfil plano. Esta observación es parte de la descripción original de Langdon Down<sup>94</sup>.

Varios estudios radiológicos han informado el subdesarrollo de la parte superior de la mandíbula, el retraso en el crecimiento dental, la reducción en el número y tamaño de los dientes, y la ausencia o hipoplasia del HN en individuos con trisomía 21<sup>94</sup>. Por otra parte, algunos estudios ecográficos prenatales han concluido que una proporción significativa de los fetos con trisomía 21 presentan acortamiento de la longitud del maxilar<sup>95</sup>. Sin embargo, las diferencias reportadas entre las mediciones del maxilar de fetos afectados de trisomía 21 y fetos euploides no son suficientes para demostrar ser clínicamente útiles<sup>95</sup>. Es posible que el plano fenotípicamente evidente en los individuos con trisomía 21 es debido a no sólo al tamaño, sino también en parte, a la ubicación del maxilar.

Esta característica fenotípica de perfil plano se puede cuantificar prenatalmente por medición ecográfica del ángulo FFM. Estudios prenatales ecográficos han informado de que en los fetos con trisomía 21, tanto en el primer como en el segundo trimestre del embarazo, el ángulo FFM es más ancho que en fetos euploides<sup>96,97</sup>.

#### **MEDICIÓN DEL ÁNGULO FFM**

-Obtención de un plano sagital medio, definido en la parte más anterior por la presencia de la punta de la nariz y el paladar, el diencéfalo translúcido en el centro, y la parte posterior por la membrana nuchal<sup>98</sup>. Figura 12.



Figura 12. Estructuras visibles en el plano sagital medio de la cara fetal.

-Es el ángulo definido entre una línea que pasa por la superficie superior del paladar y otra que pasa por el hueso frontal en el corte sagital definido anteriormente. Figura 13 .

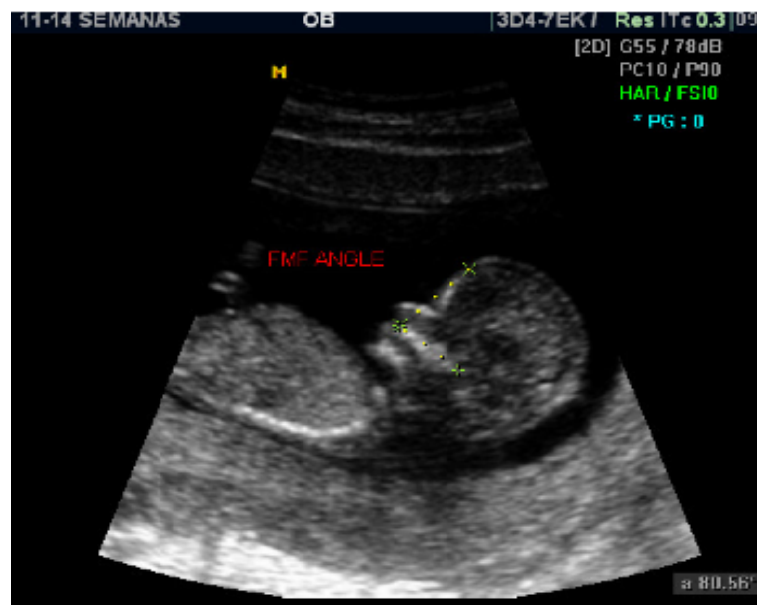


Figura 13. Imágen ecográfica del ángulo FFM en feto euploide.

Borenstein en 2007<sup>98</sup> intentó establecer primero un rango normal del ángulo FFM en la gestación. En segundo lugar, investigar la posible asociación entre el ángulo FFM y la TN,  $\beta$ -hCG y PAPP-A, y tercero, comparar las mediciones del ángulo FFM conseguidos por modo bidimensional (2D) con las obtenidas por volumen tridimensional (3D). Para ello diseñaron un estudio en el que incluyeron solamente fetos cromosómicamente normales. En cada caso, en un plazo de 15 minutos, obtuvieron un volumen 3D de la cabeza fetal en un plano medio sagital de la cara, con el transductor paralelo, o con un ángulo inferior a 30°, al eje largo de la nariz. En un subgrupo de 150 pacientes el ángulo FFM fue medido mediante ecografía 2D antes de obtener la captura del volumen en 3D. No pudo ser posible obtener el plano sagital medio de la cara del feto dentro del período de 15 minutos hasta en el 20% de los casos. Ellos encontraron que la media del ángulo FFM disminuyó con el CRL, de 84,3° con CRL de 45 mm a 76,5° con CRL de 84 mm. No se encontró asociación significativa entre el ángulo FFM y la TN fetal o los marcadores bioquímicos PAPP-A o  $\beta$ -hCG. En los volúmenes con mediciones pareadas, las diferencias entre dos mediciones por el mismo ecografista fue <5% en el 95% de los casos. En los casos con medidas ecográficas en 3D y 2D, la diferencia de ángulos FFM fue <8% en 95% de los casos. Por lo que se puede concluir que la medición es reproducible y los resultados obtenidos por ultrasonido 3D y 2D son similares.

En un estudio de volúmenes 3D de la cara fetal, el ángulo FFM en 100 fetos con trisomía 21 durante la semana 11 a la semana 13+6 de gestación fue significativamente mayor que en 300 fetos cromosómicamente normales. En el grupo normal hubo una disminución no significativa del ángulo FFM en relación con el CRL y el percentil 95 fue de 85°<sup>96</sup>. El ángulo FFM estaba por encima de 85° en el 69% de los fetos con SD, y en el 5% de los fetos cromosómicamente normales, lo que sugiere que esta medición probablemente pueda ser un marcador útil en el cribado del primer trimestre de trisomía 21<sup>96</sup>.

## INCLUSIÓN DEL ÁNGULO FFM EN LA EVALUACIÓN PRENATAL DEL CRIBADO DE TRISOMÍA 21 EN EL PRIMER TRIMESTRE.

Borenstein en 2008<sup>99</sup>, examinó si la TN, la  $\beta$ -hCG y la PAPP\_A son independientes del ángulo FFM, para así estimar el rendimiento de la prueba del primer trimestre para la trisomía 21 incluyendo la medición del ángulo FFM. En embarazos únicos de la semana 11 a la semana 13+ 6 se obtuvieron volúmenes 3D de la cabeza del feto y la medición del ángulo de FFM se realizaba inmediatamente antes de realizar biopsia corial para determinar el cariotipo fetal. Las mujeres optaron por la realización de biopsia corial después de la evaluación del riesgo mediante combinación de edad materna, TN,  $\beta$ -hCG y PAPP-A. Se estimó la TD y la TFP de trisomía 21 según la medición del ángulo de FFM en todo los casos y en una política alternativa en la que en una primera etapa, el cálculo del riesgo se realizaba mediante TN y la bioquímica sérica materna en todos los pacientes, seguido por una segunda fase en la que la evaluación del ángulo se hacía sólo en los que obtuvieron un riesgo intermedio (1/51 a 1/1000). El ángulo FFM se midió en 782 euploides y 108 fetos con trisomía 21. La incorporación del ángulo FFM al cribado combinado en el primer trimestre aumentó la TD de un 90% a un 94% para una TFP del 5% y de un 85% a un 92% para una TFP del 3%. En la estrategia de inclusión del ángulo, fue necesario medir el ángulo FFM en el 12% de los casos. Por lo que concluyeron que la medición del ángulo FFM mejora el rendimiento de la detección de trisomía 21 en el primer trimestre.

### 1.5.4.REGURGITACIÓN TRISCUSPÍDEA (RT)

La RT, determinada por la onda de Doppler pulsado, es un hallazgo frecuente en los fetos con trisomía 21 de la semana 11 a la semana 13+6 de gestación<sup>100,101</sup>.

La asociación de una TN fetal aumentada con los principales defectos cardíacos, llevó a especialistas a realizar ecocardiografía fetal al inicio del embarazo. Durante esta experiencia, se observó que la RT, incluso en ausencia de otros hallazgos de anomalías cardíacas, se asoció con un aumento de la prevalencia de los defectos cromosómicos.

Así, en una población con alto riesgo de anomalías cromosómicas, Huggon y colaboradores<sup>100</sup>, encontraron RT significativa en 38 de 64 fetos con trisomía 21 (59,4%) y en 12 de 136 fetos cromosómicamente normales (8,8%) de la semana 11 a la semana 13+6 de gestación. La asociación de RT con las anomalías cromosómicas no parece ser explicada por la asociación con anomalías cardíacas. En este estudio, incluso cuando todos los fetos con defectos cardíacos estructurales detectables fueron excluidos, se mantuvo una fuerte asociación entre RT y anomalías cromosómicas.

La etiología de la insuficiencia tricuspídea es cuestionable. Puede ser causada por un aumento de la precarga. Contra esto, cabría esperar una dilatación ventricular derecha cardíaca si hubiera sobrecarga de volumen, y esto no es visible. Otra causa es que el ventrículo derecho tenga que enfrentarse a un aumento de la poscarga. La poscarga de ambos ventrículos normalmente es el mismo en ausencia de una anomalía del arco aórtico. Sin embargo, la regurgitación mitral no es un hallazgo detectable, tal vez porque su estructura cardíaca es anatómicamente más adecuado para soportar una carga de presión o de volumen.

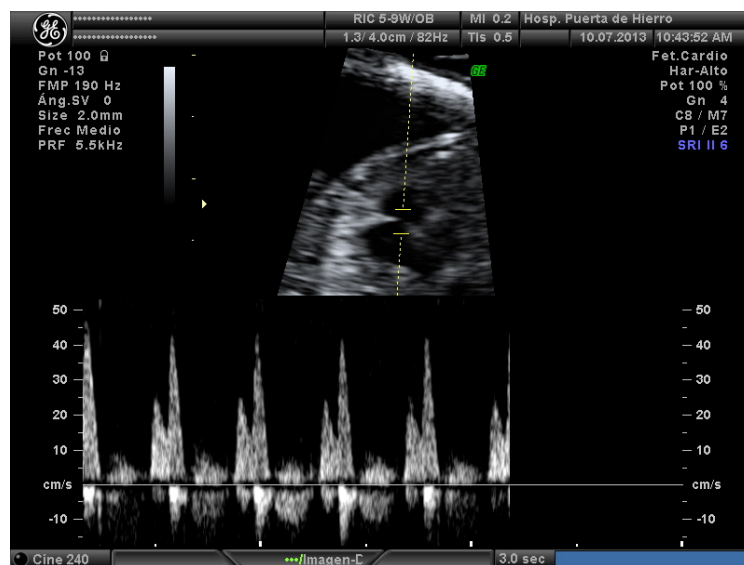
#### MEDICIÓN DE LA RT<sup>101</sup>

- La presencia o ausencia de RT es determinada por Doppler pulsado.
- Hay que obtener una visión apical de las cuatro cámaras cardíacas.
- El tórax debe ocupar la mayor parte de la pantalla.
- Un volumen de muestra de 2-3 mm. El cursor se posiciona a través de la válvula tricúspide incluyendo aurícula y ventrículo derecho, con un ángulo entre el cursor y el tabique interventricular menor de 30°. Figura 14.



*Figura 14. Muestra del Doppler pulsado incluye aurícula y ventrículo derecho.*

-La RT en la gestación se diagnostica si se encuentra durante al menos la mitad de la sístole con una velocidad de más de 80 cm/s. Figura 15 y Figura 16.



*Figura 15. RT ausente.*

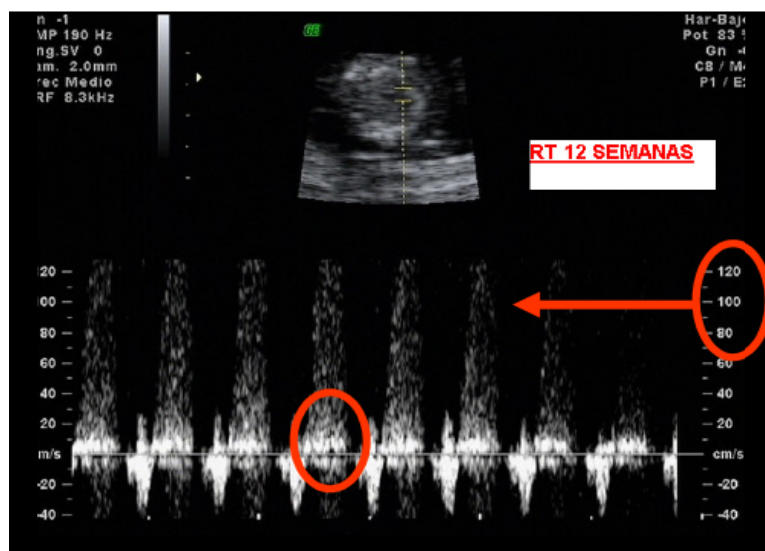


Figura 16. RT significativa: regurgitación durante más de la mitad de la sístole con una velocidad mayor a 80 cm/s.

Los criterios de duración mínima y velocidad se utilizan para evitar el diagnóstico erróneo de RT por la presencia de un chorro producido por el flujo de la sangre arterial pulmonar o aórtica recogido por un volumen de muestra relativamente grande, que en este caso puede producir una velocidad máxima de 50 cm/s, o un pequeño pico reverso generado por el cierre de la cúspide de la válvula<sup>100</sup>. Figura 17 y 18.

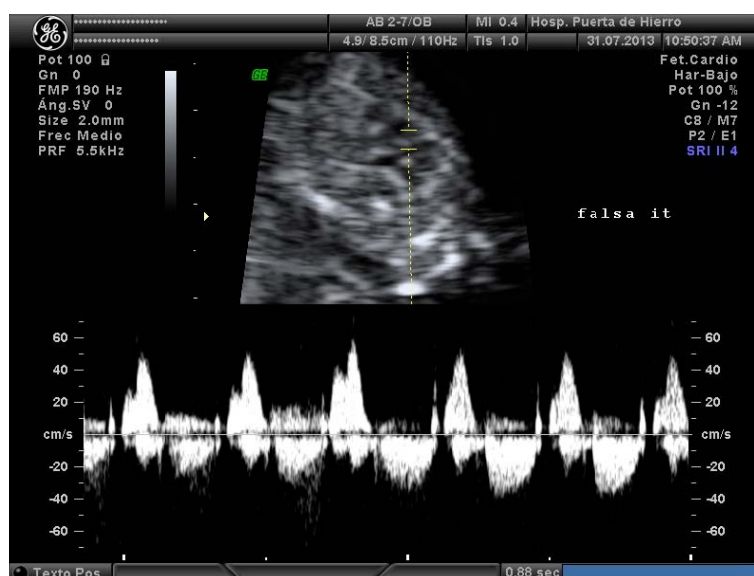


Figura 17. Flujo producido por la sangre arterial pulmonar aórtica, que produce velocidades máximas de 50 cm/s.



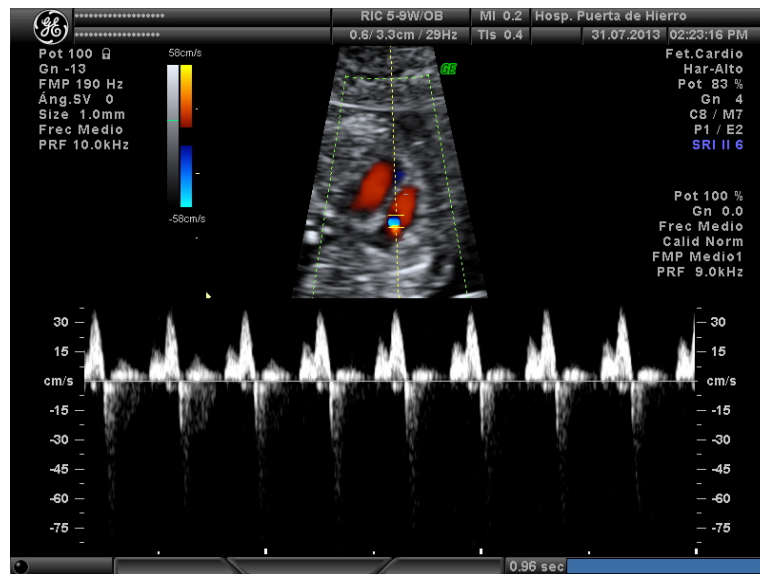


Figura 18. Pequeño pico reverse generado por el cierre de la cúspide de la válvula.

Falcon en 2006<sup>102</sup>, sobre una muestra de 1.557 embarazos únicos de la 11 a la 13+6 semanas de gestación, evaluó el flujo tricuspideo con éxito en 1.538 casos (98,8%). La RT fue significativa en 58 de los 1.323 fetos cromosómicamente normales (4,4%), en 77 de los 114 casos con trisomía 21 (67,5%), y en 14 de los 42 casos con trisomía 18 (33,3%). Los resultados de este estudio proporcionan que existe una asociación evidente entre la RT y los defectos cromosómicos de la semana 11 a la semana 13+6. Así, la RT es significativa en algo menos del 5% de los fetos cromosómicamente normales, en algo más del 65% de los fetos con trisomía 21, y en aproximadamente el 30% de los fetos con trisomía 18.

## INCLUSIÓN DE LA RT EN LA EVALUACIÓN PRENATAL DEL CRIBADO DE TRISOMÍA 21 EN EL PRIMER TRIMESTRE

Kagan en 2009<sup>103</sup> realizó cribado combinado en una población de embarazos únicos compuesta por 19.614 fetos normales, 122 con trisomía 21, 36 con trisomía 18, 20 con trisomía 13 y 8 con Síndrome de Turner. En todos los casos el flujo tricuspideo se evaluó para determinar si existía RT. Examinaron los resultados de dos estrategias diferentes: en primer lugar, la evaluación del flujo tricuspideo en todos los pacientes y en segundo lugar, una primera fase de cribado aplicando el cribado combinado en todos

los pacientes, seguido por una segunda fase con la evaluación del flujo tricuspideo sólo en aquellas con un riesgo intermedio,  $<1/51$  y  $>1/1.000$ , después de ser aplicado el cribado combinado. La RT fue significativa en el 0,9% (181 de 19.614) de los fetos euploides, en el 55,7% (68 de 122), en el 33,3% (12 de 36) y en el 30% (6 de 20) de los fetos con trisomías 21, 18 y 13, respectivamente, y en el 37,5% (3 de 8) de los fetos con Síndrome de Turner. La evaluación del flujo tricuspideo aumentaría la TD de la trisomía 21 al 96%, y las tasas de detección de la trisomía 18, trisomía 13 y Síndrome de Turner serían del 92%, 100% y 100%, respectivamente para una TFP del 2,4%. Las mismas tasas de detección se lograron con la estrategia de dos etapas, en la que fue necesario evaluar el flujo tricuspideo sólo en el 15% de la población total

Puesto de manifiesto la validez de estos marcadores ecográficos para la detección de cromosomopatías por múltiples autores, Nicolaides et al. en 2005<sup>47</sup> propusieron estimar el riesgo individual de cromosomopatía analizando los marcadores ecográficos de segunda línea (HN, DV y RT) en una segunda fase sobre pacientes ya seleccionados, tras haber sido aplicado en todos ellos el cribado combinado del primer trimestre (edad materna, TN, PAPP-A y  $\beta$ -hCG). El llamado cribado contingente ecográfico del primer trimestre.

## **1.6. CRIBADO CONTINGENTE ECOGRÁFICO DEL PRIMER TRIMESTRE**

Nicolaides plantea un cribado contingente en dos pasos en función del riesgo individual de la gestante. Para ello, establece dos puntos de corte de riesgo tras la realización del cribado combinado:

- ~ Si el riesgo estimado es  $1/100$  o mayor, riesgo alto, se le ofrece la posibilidad de realizar una prueba invasiva, bien mediante amniocentesis o biopsia corial.
- ~ Si el riesgo estimado es menor de  $1/1.000$ , riesgo bajo, no se realizan más pruebas.

- En las gestantes con un riesgo entre 1/101 y 1/1.000, riesgo intermedio, se realiza un segundo examen ecográfico del primer trimestre en el que se valora uno de los siguientes marcadores ecográficos:

- Ausencia de HN
- RT significativa
- Flujo del DV anormal

Tras esta segunda exploración ecográfica se recalcula el riesgo, y si este es 1/100 o mayor se ofrece realizar un método diagnóstico (biopsia corial o amniocentesis). Si el riesgo es menor de 1/1.001 no se realizan más pruebas de cribado. Figura 19.

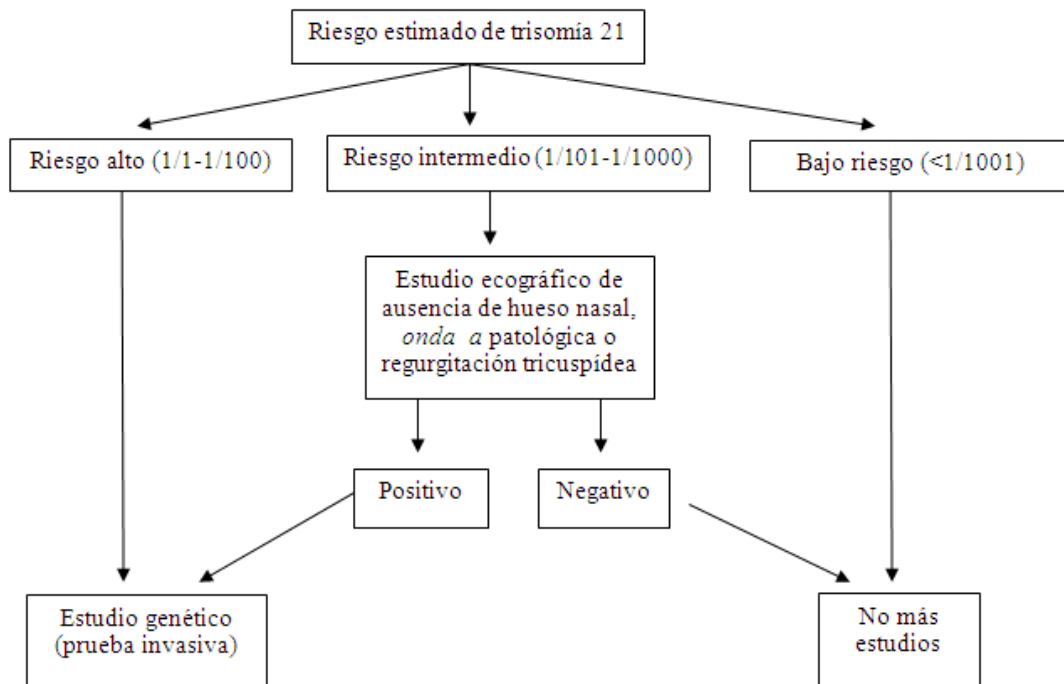


Figura 19. Metodología del cribado contingente ecográfico del primer trimestre.

## EFFECTIVIDAD DEL CRIBADO CONTIGENTE ECOGRÁFICO DEL PRIMER TRIMESTRE

En una población de 75.821 gestantes, tras aplicar el cribado combinado del primer trimestre obtuvieron una TD de trisomía 21 del 90% para una TFP del 5%. La TFP y TD varió en función del marcador ecográfico utilizado en la segunda fase de la prueba. Vieron que con la inclusión del HN aumentaba la TD de cromosomopatía a un 92% para una TFP del 2,1%, con el análisis del flujo del DV a un 91% para un 2,7%; y la presencia de RT a un 91,7% para una TFP de 2,7%. Tabla 13.

Marcador ecográfico	TFP	TD
Ausencia de hueso nasal	2,1%	92%
Flujo ductus venoso anormal	2,7%	94,2%
Regurgitación tricuspídea	2,7%	91,7%

*Tabla 13. TD y TFP para cada marcador ecográfico.*

Por lo que concluyeron que la estimación individual del riesgo de cromosopatía realizada en una segunda fase, mediante el uso de marcadores ecográficos de segunda línea, puede potencialmente identificar en el primer trimestre del embarazo más del 90% de los fetos afectados de trisomía 21 para una TFP del 2%, disminuyendo así el número de pruebas invasivas a realizar.

Otro estudio reciente de 2012, liderado por Ghaffari<sup>104</sup>, pone de manifiesto la validez de los marcadores ecográficos secundarios aumentando la TD de trisomía 21 y disminuyendo la TFP, con una pequeña diferencia, analizan los resultados teniendo en cuenta los tres marcadores ecográficos juntos. En este estudio, 13.706 embarazadas fueron seleccionadas para el estudio de cribado de anomalías cromosómicas durante un periodo de 5 años. Los marcadores bioquímicos y la edad materna se evaluaron en combinación con TN; y en combinación con TN más HN más RT y mas DV, en 8.581, y 4.647 fetos, respectivamente. En total, 51 anomalías cromosómicas fueron identificado en la población de estudio, incluyendo 33 casos de trisomía 21, ocho de la trisomía 18, seis anomalías de los cromosomas sexuales, una triploidía y tres de otro tipo. La TD y TFP para la trisomía 21 fue del 93,8% y del 4,84% respectivamente con

el uso de marcadores bioquímicos, edad y TN; y del 100% y del 3,4% con el uso de marcadores bioquímicos, TN, HN, RT y DV.

A pesar de los recientes avances en el análisis del ADN fetal en la circulación materna<sup>105</sup>, la amniocentesis o la biopsia corial son necesarias para excluir anormalidades genéticas antes del nacimiento. Las mujeres eligen realizar estas pruebas por variedad de razones, entre ellas haber tenido un niño previamente afectado, la presencia de marcadores ecográficos de aneuploidía o la obtención de un cribado positivo en la detección del SD. De promedio, entre el 5% y el 10% de las mujeres embarazadas deciden realizar estas pruebas invasivas<sup>106,107</sup>. El asesoramiento es a menudo bastante complejo y debe incluir la información acerca de las complicaciones relacionadas con el procedimiento.

La tasa de pruebas invasivas aumenta exponencialmente a mayor índice de riesgo estimado. Cuando el riesgo estimado de trisomía 21 es mayor de 1/300 hasta en el 77% de los casos realizan pruebas invasivas. Cuando el riesgo es inferior a 1/300 tan sólo el 4,6% de los casos se somete a pruebas invasivas<sup>106</sup>. Otro factor que puede hacer aumentar erróneamente la tasa de pruebas invasivas es la edad materna. Dentro del grupo de bajo riesgo, la opción de prueba invasiva es elegida por el 7,4% de las pacientes de 35 años de edad o más, en comparación con el 2,2% de las menores de 35 años.

Hay una revisión realizada en 2007<sup>108</sup>, mediante búsquedas en la base de datos MEDLINE de artículos publicados después del 1 de enero de 1995, que contuvieran datos de al menos 100 mujeres con embarazos únicos con amniocentesis genética realizada después de la 14 semana de embarazo y con biopsia corial transabdominal realizadas entre las semanas 10 y 14. 29 artículos cumplieron los criterios de búsqueda para la amniocentesis y dieciséis estudios cumplieron criterios para biopsia corial. Después de una amniocentesis genética, la pérdida del embarazo dentro de los primeros 14 días fue del 0,6%, del 0,9% para la pérdida del embarazo antes de las 24 semanas y del 1,9% para el total de pérdida del embarazo. Las cifras correspondientes a biopsia corial fueron 0,7%, 1,3%, y 2% respectivamente.

De forma bastante global se acepta que la pérdida del embarazo relacionado con la amniocentesis y biopsia corial es en torno a un 1%<sup>109</sup>, aunque los artículos más recientes sugieren que el riesgo puede ser más bajo, 1 pérdida cada 160 pruebas invasivas realizadas<sup>110</sup>.

## **PERSPECTIVA ECONÓMICA**

Actualmente nuestro país se encuentra inmerso en una crisis económica que muchos consideran “sin precedentes”. Esto hace que los temas económicos relacionados con la salud tomen una magnitud, que si bien ha sido siempre importante, en los últimos meses parece vital para el mantenimiento de nuestro sistema sanitario tal y como lo conocemos en la actualidad.

Los costes de salud se están incrementando, y esto es motivo de preocupación para los estados. Médicos y pacientes están preocupados por mantener la calidad, a pesar de lo anterior, de manera que se debe encontrar el equilibrio de tal manera que el gasto sea ajustado a los resultados.

El médico, como parte activa de este sistema sanitario, tiene la obligación de poner énfasis en el concepto de “eficiencia” entendida como la consecución de un objetivo sanitario a un mínimo costo.

Las evaluaciones económicas comparan los beneficios obtenidos por procedimientos nuevos, medicaciones o métodos de cribado, con el incremento en los costes que estas nuevas técnicas producen.

Estos análisis económicos se vienen realizando en los últimos 30 años aplicados al diagnóstico prenatal. De los posibles estudios económicos relacionados con el diagnóstico prenatal, la valoración económica de las estrategias de cribado prenatal para SD es probablemente uno de los temas que más ha llamado la atención de los investigadores, y esto parece justificado si tenemos en cuenta que en una publicación española del año 2006, el cribado combinado para una población de 100.000

gestaciones, en las que la prevalencia de SD sería de 25 casos por 10.000, tendría un coste total de 5.617.361 € siendo necesario un gasto de 27.740 € por cada diagnóstico de trisomía 21<sup>111</sup>. A esto habría que añadir un aumento del gasto de entre 3%-5% por año, que es lo que se suele considerar en los estudios económicos asociados a gasto sanitario<sup>112</sup>.

En cualquier caso, los estudios realizados han demostrado que cualquier tipo de cribado para SD es más favorable en términos costo-efectivo que no realizarlo<sup>113,114</sup>, y además, las mujeres españolas se muestran de forma prácticamente unánime a favor de realizar un cribado de cromosomopatías fetales<sup>111</sup>.

El cribado combinado es el tipo de cribado más extendido en España, es el recomendado por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia<sup>115</sup> y en los países de nuestro entorno<sup>116,117,118</sup>, pero no es el único posible, y de hecho, que se trate del mejor cribado está continuamente en entredicho. Distintas publicaciones españolas<sup>111</sup> y extranjeras<sup>119</sup> han intentado demostrar que existen otros tipos de cribados superiores a él en términos de costo-efectividad realizados con estudios simulados basados en la bibliografía existente, pero su implantación se justifica por los siguientes motivos:

- tiene una buena TD, variable según el medio, pero que puede llegar al 90% para una TFP del 5%
- es relativamente sencillo de realizar
- se finaliza en el primer trimestre<sup>46</sup>

Todos los cribados descritos anteriormente han demostrado tener utilidad en el diagnóstico de SD, pero existen diferencias muy apreciables entre ellos, y estas diferencias se refieren no solo a las TFP que producen y los fetos euploides perdidos a consecuencia de las pruebas invasivas inducidas por el cribado, sino también a las diferencias económicas que existen entre ellas. Cualquiera de los cribados debe definir un punto de corte para considerar una gestación de alto riesgo para SD. Este punto de corte es una razón que indica el riesgo que esta gestación tiene de padecer un SD, una probabilidad, y este punto de corte es elegido teniendo en cuenta que la TD debe ser suficiente, con una TFP baja. Si el punto de corte se eleva, la detección es mayor, pero también la TFP, y por tanto el coste económico y las pérdidas de fetos normales. Por

otra parte, la TD es importante desde un punto de vista personal, pero desde el punto de vista de salud pública es necesario definir el punto de corte más costo efectivo<sup>120</sup>.

Varios trabajos comparan los cribados contingente ecográfico, secuencial e integrado entre sí y llegan a conclusiones contradictorias, mientras Ball y colaboradores<sup>116</sup> demuestran que el cribado contingente es mejor que el integrado, Wald y colaboradores<sup>121</sup> concluyen que el integrado es el mejor cribado.

Gekas y colaboradores<sup>119</sup> hacen un estudio simulado para sacar conclusiones de costo-efectividad de distintas estrategias de cribado, y según los datos publicados<sup>22,23</sup> calcula los costes teóricos para una TD del 90%. Tabla 14.

TIPO DE TEST (entre paréntesis el punto de corte a partir del cual se indica prueba invasiva)	TASA FALSOS + PARA DETECCIÓN DEL 90%	COSTE EN DÓLARES CANADIENSES	RAZON DE COSTO-EFECTIVIDAD EN DÓLARES CANADIENSES CON UN 95% DE INTERVALO DE CONFIANZA
Test combinado (estudio Nicolajdes) <sup>27</sup> (1/250)	5%	40\$	36,632 (36,199–37,066)
Test combinado (estudios SURUSS Y FASTER) <sup>22,23</sup> (1/625)	8.4%	40\$	47,358 (46,851–47,866)
Triple test (1/650)	14.7%	15\$	43,809 (37,247–50,371)
Cuádruple test (1/545)	10.6%	25\$	39,021 (38,688–39,354)
Test integrado (1/230)	2.11%	65\$	36,089 (33,325–40,861)
Sérico integrado (1/355)	5.3%	35\$	31,401 (31,119–31,682)
Cribado secuencial (1/30 1º trimestre)	2.25%	105\$	35,215 (31,494–39,148)
Cribado contingente (1/30 1º trimestre)	2.42%	55\$	26,833 (24,008–29,658)

Tabla 14. Estudio costo-efectividad de los distintos cribados para SD. Tomado y modificado de Gekas. Cost-effectiveness of Down syndrome screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2011.<sup>117</sup>



De la observación de la tabla podemos sacar las siguientes deducciones importantes:

1. La TFP se ve directamente influenciada por el punto de corte que empleemos para una TD deseada y que no debiera ser inferior al 90%, no solo desde un punto de vista teórico si no también práctico<sup>112-114,119</sup>. De esto se derivarán consecuencias tan importantes como el número de fetos euploides perdidos a consecuencia de las pruebas indicadas, o los costes económicos derivados de estas pruebas invasivas.

2. Enlazando con lo anterior, un tema muy importante, y por supuesto no solo en su vertiente económica, es la pérdida de fetos euploides a consecuencia de las pruebas invasivas inducidas por el cribado. Esto convierte el tema de los falsos positivos en una cuestión tan importante como la TD, ya que aunque fuese costo-efectivo, si el cribado produce una tasa de pérdidas fetales grande, sería inaceptable.

3. El estudio económico simulado muestra que el cribado más costo-efectivo, entendido este como la razón entre el coste total del gasto del cribado en 100.000 gestaciones/por número de casos de SD diagnosticados, es el cribado contingente, quedando el cribado combinado en una posición intermedia cuando tenemos en cuenta las publicaciones más favorables.

Los autores así mismo opinan que el cribado combinado es el más caro cuando se aplican los datos de los estudio SURUSS y FASTER por 3 razones: necesita la medida ecográfica de la TN, tiene una TFP de un 8,4% para una TD del 90%, y por ser un análisis del primer trimestre, se diagnostican y abortan médicamente gestaciones que se hubiesen abortado de forma espontánea.

Pues bien, esto nos da la clave de por qué el cribado combinado sale tan mal parado de los estudios de costo-efectividad y es presentado como una estrategia no solo cara, sino incluso peligrosa para los fetos euploides dada su TFP.

Pero en contra de lo expuesto por los autores se puede decir:

1. Que la ecografía encarece el cribado no parece argumento en España, donde la ecografía de la 12 semana está bien arraigada, no solo para el cribado de cromosomopatías, si no para cuestiones como datar la gestación, valoración de la corionicidad en la gemelaridad o el estudio precoz de malformaciones mayores fetales.
2. La TFP del cribado combinado no debería ser tan alta si se toman las medidas de control y auditorías del cribado.
3. Hasta la semana 14, en la que finalizaría el cribado del primer trimestre más el estudio cromosómico si este se realizó por estudio de vellosidades coriales, el cribado realizado no tendría ninguna repercusión sobre la tasa de pérdidas fetales espontáneas por SD, y a partir de estas semanas, las pérdidas fetales espontáneas que se produjeran a consecuencia de un SD son de la primera mitad del segundo trimestre, al igual que las diagnosticadas por prueba invasiva. Que una paciente con un aborto de este tiempo de gestación no acuda a un hospital para valoración y que no requiera tras esta al menos ingreso para control del sangrado producido por el aborto, es poco probable. El costo estimado en la comunidad de Madrid en el año 2009 para la atención de este tipo de aborto con ingreso es de 1.091 € si no requiere legrado, y 1.360 € si lo necesita, que sería el mismo coste de la atención a una interrupción médica de la gestación que requiera ingreso, mientras que si no necesita ingreso el precio de un aborto que requiere una técnica quirúrgica es de 670 €<sup>122</sup>. Esto nos permite afirmar que el considerar un sobre costo la interrupción médica de gestaciones afectadas por SD a partir de completar el cribado combinado y el estudio cromosómico, que es posible que se hubieran autointerrumpido mientras completan el cribado cuando se hace en 2 pasos y este termina en el segundo trimestre, no es probablemente un argumento válido a favor de los cribados que se finalizan en el segundo trimestre.

En cualquier caso, parece que los argumentos de más peso a la hora de considerar el tipo de cribado a realizar son: la TD, la TFP y el daño colateral que esto produce, la posible pérdida de fetos euploides. Esto supone una valoración del cribado desde una perspectiva médica y social, pero añadiendo la perspectiva económica en forma de estudio costo-efectividad.

## 2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

---

## 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

**Hipótesis 1:** Ver la asociación en nuestra casuística entre ausencia de HN, alteraciones en la onda de velocidad de flujo del DV y RT con la trisomía 21, para así justificar su uso como marcadores de segunda línea.

**Hipótesis 2:** Demostrar que, en nuestra muestra poblacional, el HN, el DV y la RT son marcadores independientes de la TN y de los marcadores bioquímicos del primer trimestre, para así poder ser incorporados a la estimación del riesgo de trisomía 21 en el primer trimestre.

**Hipótesis 3:** Para riesgos intermedios, considerados como tal los comprendidos entre 1/101-1/1.000, el uso de los marcadores ecográficos secundarios permite la modificación de este riesgo, de modo que si en este grupo de población los marcadores secundarios evaluados son negativos, podemos modificar su riesgo hasta  $< 1/1.000$ , pero si algún marcador ecográfico es positivo, entonces el riesgo aumentaría proponiendo la realización de prueba invasiva. Esto permitiría reducir el número de pruebas invasivas y por tanto el número de pérdidas fetales euploides, puesto que disminuiría el número de falsos positivos.

**Hipótesis 4:** Hacer además un cálculo económico comparativo entre el cribado combinado habitual y el cribado contingente ecográfico con el objetivo de demostrar una reducción de costes con la implantación de éste último.

La hipótesis de trabajo sigue el siguiente árbol de decisiones: Figura 20.

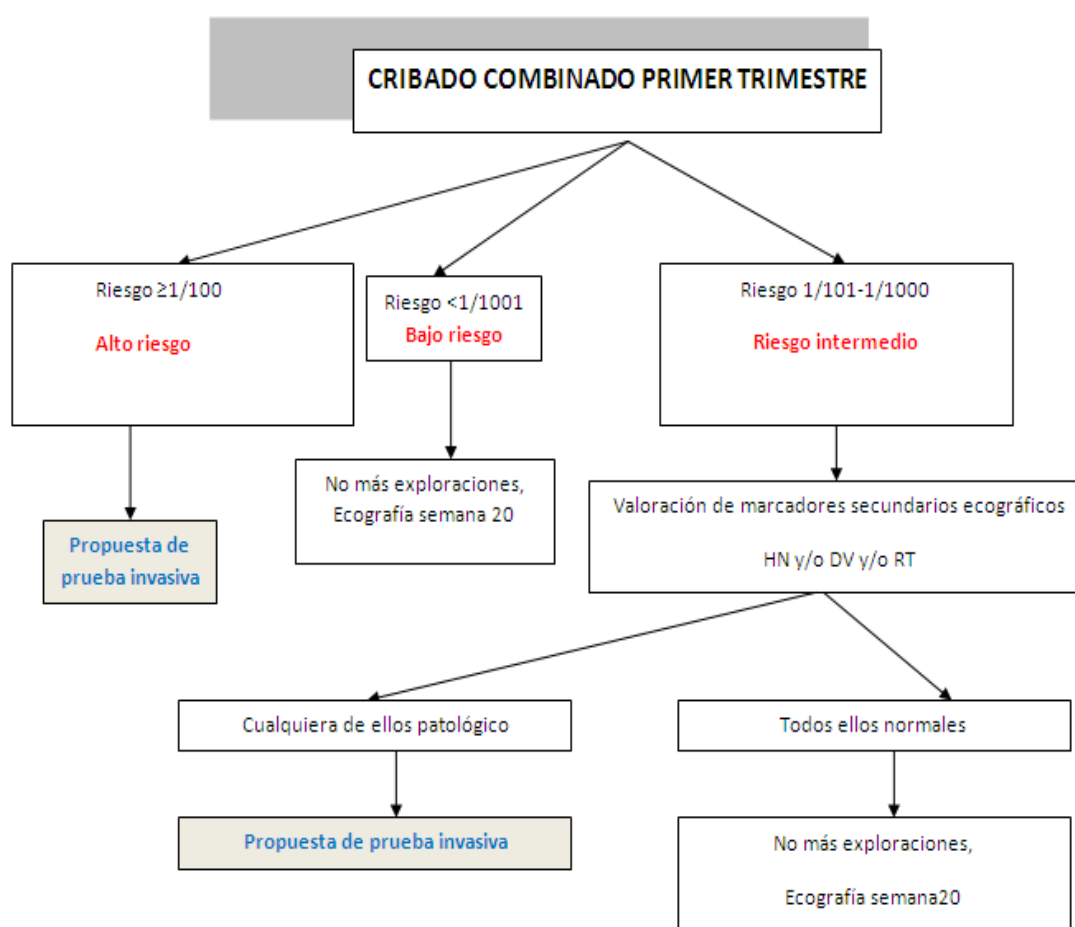


Figura 20. Metodología del cribado contingente ecográfico del primer trimestre.

## 3 MATERIAL Y MÉTODO

---

### **3. MATERIAL Y MÉTODO**

#### **3.1.MATERIAL**

Se ha realizado un estudio prospectivo en gestantes con feto único, en un medio hospitalario terciario de la Comunidad de Madrid entre enero de 2006 y septiembre de 2011, ambos incluidos. Se realizaron durante este periodo un total de 9.980 cribados combinados. La población con riesgo comprendido entre 1/1-1/1.000 fue de 1.583 gestantes entre los que se encontraron un total de 26 casos de trisomía 21, 8 fetos con trisomía 18, 1 feto con Síndrome de Turner y 3 fetos con otras triploidías. La población incluida dentro de este estudio fueron los fetos cromosómicamente normales y los fetos SD con riesgo comprendido entre 1/1-1/1000, un total de 1565 pacientes.

#### **3.2.MÉTODO**

La captación de las pacientes para el cribado del SD se realiza en la primera consulta que realizan tras conocer su gestación. Al inicio de la implementación del programa se realizó una intensa campaña de información y concienciación de ginecólogos y matronas implicados en los cuidados prenatales, lo que hizo que este cribado haya alcanzado a más del 90% de las gestantes atendidas, pudiendo las pacientes aceptar o rechazar su realización.

El método de cribado realizado fue el cribado combinado del primer trimestre, instaurado en un sólo paso, de modo que a la gestante, desde la consulta de obstetricia se le solicita la analítica ( $\beta$  hCG y PAPP-A), para que esta se realice entre las semanas 9-10 de gestación, previo consentimiento informado, siendo esta datada en la primera consulta de tocología mediante ecografía, y siendo citada desde dicha consulta para la ecografía de la semana 12.

Los resultados bioquímicos fueron convertidos en múltiplos de la valores de la mediana (MoM) utilizando el software y se ajustaron al peso de la madre, la paridad, la etnia, el tabaquismo y el modo de concepción



La ecografía de la semana 12 es realizada en el hospital, combinando las vías abdominal y vaginal en el 95% de los casos, con ecógrafos de alta gama (Voluson 730 Expert system, GE Medical Systems, Zipf, Austria) y siempre por especialistas en diagnóstico prenatal formados en los cursos de la Fetal Medicine Foundation. Tras la ecografía, los especialistas en diagnóstico prenatal introducen los datos ecográficos, las variables poblacionales y el resultado bioquímico en el programa informático PRISCA, en distintas versiones mejoradas desde su implantación, obteniendo de esta manera el riesgo individual de la paciente para trisomía 21. La gestante es informada en este mismo momento de dicho riesgo, y el mismo especialista en diagnóstico prenatal, da las instrucciones precisas a la paciente para la realización de prueba invasiva, si según los resultados está indicada. Se les informó que la única manera de saber con certeza si el feto tiene una anomalía cromosómica es a través de la realización de una prueba invasiva, pero que estas pruebas conllevan un riesgo de aborto involuntario de alrededor de 1%. Esta prueba invasiva fue la amniocentesis hasta el año 2010, en el cual se añadió la biopsia corial a la cartera de servicios, orientándola hacia esta última si el riesgo es muy elevado (en general para riesgos  $\geq 1/50$ ) o hacia amniocentesis si el riesgo está entre  $1/51$  y  $\geq 1/270$ . Ante riesgos  $< 1/270$  la paciente es tranquilizada y emplazada a la ecografía de la semana 20.

En los casos en los que la paciente acude tarde a la consulta de tocología, se realiza la ecografía de la semana 12 sin disponer del resultado de la bioquímica, y en esta consulta de diagnóstico prenatal se rescata el caso, solicitando la analítica los ecografistas, y quedando la valoración del cribado combinado pendiente de ser valorado por ellos mismos, cuando se disponga de la analítica. La paciente recibe por correo postal el resultado del cribado si este es normal, o es avisada telefónicamente desde la consulta de diagnóstico prenatal si el riesgo es  $\geq 1/270$  para informarla sobre la posibilidad de realizar una prueba invasiva.

Las pacientes que optaron por la realización de la prueba invasiva hacían constar el resultado del cariotipo prenatal en las sucesivas visitas, registrándose en la base de datos. Aquellas que no realizaron ninguna prueba invasiva durante la gestación, fueron entrevistadas telefónicamente hasta el año 2009 una vez terminado el embarazo acerca de la valoración neonatal, quedando registrado como recién nacido sano el no afecto de

trisomía 21, y como SD el que sí la padecía. A partir de 2009 las gestantes daban a luz dentro de nuestro centro por lo que en la historia clínica informatizada constaba el resultado neonatal.

Durante esta primera consulta en diagnóstico prenatal se evalúan los siguientes parámetros:

### **3.2.1.PARÁMETROS BIOQUÍMICOS**

Los parámetros bioquímicos determinados son  $\beta$ -hCG libre y PAPP-A mediante inmunoquimioluminiscencia (IMMULITE 2000), de DPC Dipesa. Para monitorizar la evolución del programa de cribado, cada 6 meses se valoran las TFP intentando siempre mantenerlas por debajo del 5%, cambiando las medianas cuando ha sido necesario según los resultados facilitados por el Servicio de Bioquímica, para adecuarlas a nuestra propia población.

### **3.2.2.VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS**

Son las variables contempladas por el sistema informático PRISCA:

- La fecha de nacimiento de la madre, y por tanto su edad, que es la variable de más peso en el programa informático dentro de los epidemiológicos, en caso de gestación obtenida por fertilización in vitro con ovocito de donante se tiene en cuenta la fecha de nacimiento de la donante.
- El estatus de la madre como fumadora o no.
- Si es diabética o no.
- El peso materno en el momento de la extracción de la bioquímica.
- La raza.
- Si la gestación se obtuvo por métodos de reproducción asistida o no.

### 3.2.3.ECOGRAFÍA DE LA SEMANA 12

Realizada siempre en fetos cuyo CRL está entre 45 mm y 84 mm. Se valoran: los anejos maternos, el útero y los anejos ovulares, el número de vasos del cordón umbilical, estudio anatómico completo fetal cuando este es posible, la medida del CRL a partir del cual se recalcula la fecha de la última regla (F.U.R. ecográfica) y la medida de la TN. En muchas pacientes se valora además el DV y/o el HN y/o la RT como marcadores ecográficos secundarios de SD, independientemente del riesgo combinado obtenido, y en el contexto de su valoración prospectiva como posibles elementos de mejora del cribado combinado y que han dado lugar al actual estudio. Es un dato importante a tener en cuenta, que cuando el ecografista valora estos marcadores secundarios, conoce el riesgo combinado para SD que tiene la paciente, ya que el programa informático está disponible en la consulta, y el laboratorio ha facilitado los valores bioquímicos.

Todos los marcadores ecográficos son valorados según los criterios de la Fetal Medicine Foundation.

#### TN

- Visión del feto en posición medio sagital.
- Cabeza y parte superior del tórax ocupando la mayor parte de la pantalla.
- Feto separado del amnios.
- Cabeza en posición neutra.
- Medida realizada *on to on*.
- Medir la translucencia máxima.



Figura 21. Medición de TN.

## HN

- Visión medio sagital.
- La cabeza y parte superior del tórax ocupando la mayor parte de la pantalla.
- Transductor paralelo al eje longitudinal del HN y a la piel visible sobre el puente nasal.
- La imagen incluye una línea ecogénica que representa la piel, bajo ella y más ecogénico el HN y más anterior la punta de la nariz.



Fig 22. HN presente.



Fig 23. HN ausente.

## DV

- Visión ventral medio sagital.
- Tórax y abdomen ocupando la mayor parte de la pantalla.
- Localización de DV mediante el Doppler color.
- Doppler pulsado obtenido con pequeño volumen muestra (entre 0.5-1mm), con un ángulo entre la línea del Doppler y el ductus venoso  $< 30^\circ$ .
- Filtro de pared a la menor frecuencia para la visualización de la onda a.
- La velocidad de recogida de la onda a 2-3 cm/s para que entre 3-5 ondas se vean en la pantalla.
- Se considera patológica la *onda a* reversa en el flujo ductal.

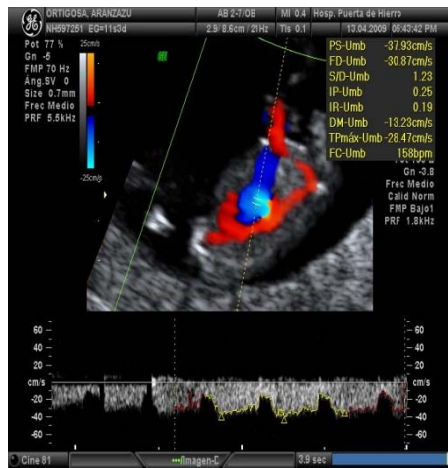


Fig 24. DV normal. *Onda a* presente.

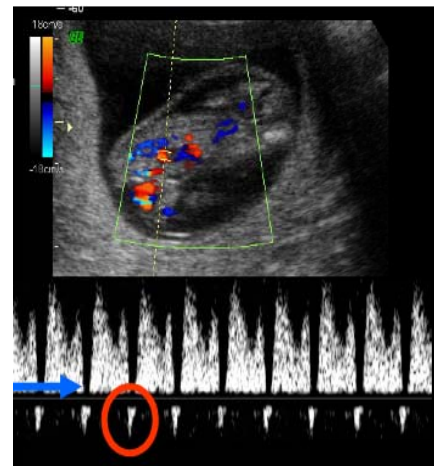


Fig 25. DV anormal. *Onda a* reversa.

## RT

- Visión apical de las 4 cámaras cardíacas.
- El tórax ocupa la mayor parte de la pantalla.
- Volumen muestra grande (2-3mm), el cursor se posiciona sobre la válvula tricúspide, con un ángulo entre el cursor y el tabique interventricular menor de  $30^\circ$ .
- Se considera positivo si la velocidad de la regurgitación es mayor de 60 cm/s y dura más del 50% de la sístole.
- Al menos obtener 3 ondas aunque no tiene porqué recogerse la RT en las 3.



Fig 26. RT ausente

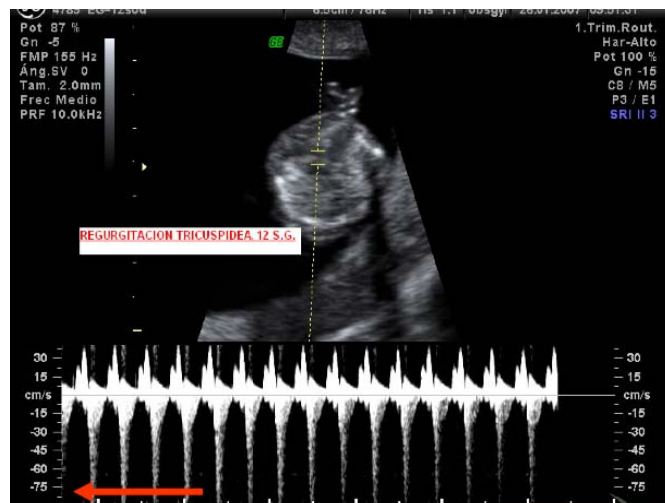


Fig 27. RT presente

Durante el periodo de estudio los marcadores menores han sido recogidos para su análisis posterior, no siendo utilizadas para la modificación del riesgo arrojado por el sistema informático; solo en casos seleccionados y tras una primera valoración interna del valor de los marcadores menores en nuestros casos, se le comentó a la pareja la posibilidad de no realizar amniocentesis o biopsia corial si el riesgo estaba entre 1/101-1/270 y todos los marcadores menores eran negativos, con el fin de tranquilizarla si su idea era no realizar amniocentesis fuese cual fuese el resultado del cribado combinado, o reforzar la decisión de los padres de realizar una prueba invasiva si alguno de los marcadores era patológico.

### 3.2.4.VARIABLES ECONÓMICAS

Ya que el estudio se extiende durante 5 años, la aplicación del cribado combinado del primer trimestre y del cribado contingente ecográfico habría tenido una repercusión económica distinta en función de los precios de las exploraciones realizadas que es distinto en cada año. Se considera que estos precios se incrementan entre un tres y un cinco por ciento por año, pero para que la exposición sea más clara, se ha preferido considerar que el costo del procedimiento sería el de los costes más recientes a los que se ha tenido acceso.

La consulta de ecografía del primer trimestre, en la que se realiza además de esta prueba el cribado combinado, es en cierto modo una consulta de alta resolución, ya que en una única visita se finaliza el cribado si es negativo, y si es positivo se orienta a la paciente hacia los siguientes pasos a seguir. No obstante y siguiendo las publicaciones que sobre costo-efectividad existen, se tendrá en cuenta el coste de la ecografía para detección de la TN más el coste de la bioquímica.

El cribado combinado del primer trimestre y el cribado contingente ecográfico del primer trimestre tienen el mismo gasto, ya que lo único que se añade en el segundo es la valoración ecográfica de los marcadores secundarios, que se realiza en el mismo acto médico. No obstante y puesto que esto produce un ligero incremento en el tiempo que precisa para su realización, se ha considerado que el coste de la ecografía obstétrica basal se encarece un 15% cuando se realizan marcadores secundarios. En una publicación española<sup>111</sup> se considera, según el precio de facturación de 5 comunidades autónomas, que una ecografía específica cuesta 45,46 € (equivalente a una ecografía sin marcadores ecográficos secundarios) y una ecografía Doppler 70,78 € (equivalente a una ecografía con marcadores ecográficos secundarios), pero en nuestro caso creemos no justificado un incremento tan grande del precio entre ambas ecografías (con y sin marcadores ecográficos secundarios), ya que son los mismos equipos ecográficos y el mismo personal el que la realiza, siendo de forma efectiva solo un incremento en el tiempo dedicado a la ecografía.

Otras variables que se tienen en cuenta desde un punto de vista teórico en los estudios de costo-efectividad son:

1. No todas las pacientes aceptan realizar el cribado para SD; en nuestro caso solo hemos tenido en cuenta las que sí lo han realizado, puesto que son casos reales y no una simulación teórica poblacional.
2. No todas las pacientes que tienen un resultado desfavorable en este cribado aceptan realizar prueba invasiva, tendremos en cuenta el número real de pacientes que fueron sometidas a ellas.
3. No todas las pacientes que tienen el diagnóstico cierto de SD por prueba invasiva deciden interrumpir la gestación, si no el 99%<sup>111</sup>.
4. Aunque las pruebas invasivas a realizar son biopsia corial /amniocentesis, estas son facturadas con un único coste por el laboratorio de genética, por lo que se considerará como “prueba invasiva” en general.
5. En cuanto a las pérdidas fetales por la “prueba invasiva” hemos considerado una tasa de un 1% de pérdidas fetales relacionadas con la prueba
6. Las consideraciones económicas tras el diagnóstico de feto afecto o no afecto creemos que no deben ser tenidas en cuenta, ya que las posibilidades son:
  - Tras la prueba invasiva se diagnostica una T 21, si aborta ocasiona un gasto, pero si no lo hace, también por la asistencia prenatal y el parto; si se produce la interrupción espontánea de la gestación también ocasionará un gasto sanitario por asistencia
  - Tras la prueba invasiva se diagnostica normalidad, igual que en el caso anterior producirá gasto tanto si la gestación sigue adelante como si se interrumpe de forma espontánea por otras causas.
7. La razón costo-efectividad se hará dividiendo el coste total del programa/ número de casos de SD diagnosticados obteniendo de esta manera el coste que produce el diagnóstico de una trisomía 21.



Los costes que se han considerado en relación con el cribado quedan reflejados en la Tabla 15.

	CONCEPTO	COSTE en €	FUENTE
A	Prueba serológica: $\beta$ -hCG libre y PAPP-A	3,23€	Facilitado por el propio hospital (Subdirección de gestión económica)
B	Ecografía obstétrica	38 €	Facilitado por el propio hospital (Subdirección de gestión económica)
C	Ecografía obstétrica con marcadores	43,7€	Coste anterior más 15% encarecimiento tiempo determinación marcadores
D	Consulta de consejo de diagnóstico prenatal	150€	Coste facilitado por el servicio de genética
E	Estudio QF-PCR	100€	Coste facilitado por el servicio de genética
F	Cariotipo en amniocitos o vellosidad corial	150€	Coste facilitado por el servicio de genética
G	Consulta para realización de prueba invasiva	52€ como consulta sucesiva+ 60€ material consumido en la realización de la prueba	Bibliografía nº122 Facilitado por el propio hospital (Subdirección de gestión económica)
H	Coste de atención de un aborto en hospital de día con legrado	670 €	Bibliografía nº122
	Coste de atención de un aborto con ingreso sin legrado	1091€	Bibliografía nº122
	Coste de atención de un aborto con ingreso y con legrado	1360 €	Bibliografía nº122
I	Coste de atención a un parto normal	1642€	Bibliografía nº122
J	Cesárea sin complicaciones	2867€	Bibliografía nº122

Tabla 15. Costes especificados según asistencia o prueba.

Según la tabla anterior los costes serían:

- COSTE DEL CRIBADO COMBINADO POR PACIENTE: 41,23 €
- COSTE DEL CRIBADO CONTINGENTE ECOGRAFICO: 46,93 €
- COSTE DE UNA PRUEBA INVASIVA: 512,00 €

**SE REALIZARÁN LOS SIGUIENTES CÁLCULOS:**

**COSTE TOTAL DEL PROGRAMA DE CRIBADO COMBINADO DEL PRIMER TRIMESTRE EN NUESTRO HOSPITAL:**

Se calculará el coste generado por el cribado sumado al coste de las pruebas invasivas

**COSTE TOTAL QUE HUBIERA SUPUESTO EL CRIBADO CONTINGENTE ECOGRÁFICO DEL PRIMER TRIMESTRE EN NUESTRO HOSPITAL:**

Se calculará el coste generado por el cribado combinado contingente ecográfico sumado al coste de las pruebas invasivas generadas

**RAZÓN COSTO- EFECTIVIDAD PARA EL CRIBADO COMBINADO:**

Coste del cribado combinado/nº casos de SD diagnosticados

**RAZÓN COSTO- EFECTIVIDAD PARA EL CRIBADO CONTINGENTE ECOGRÁFICO:**

Coste del cribado contingente ecográfico/nº casos de SD diagnosticados

### 3.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de las variables seleccionadas para conocer las características generales de la población de estudio. Los datos se presentan utilizando frecuencias absolutas y porcentajes, estadísticos de tendencia central y de dispersión.

Los datos cuantitativos se describen mediante la media, mediana, desviación típica y rango de la muestra. Se utilizó el test de kolmogorov para contrastar la hipótesis de normalidad de las variables continuas. Para valorar las diferencias de las variables continuas entre los grupos de riesgo y fetos cromosómicamente normal versus SD, se empleó el test t de Student para datos independientes y la prueba de Mann-Whitney en el mismo supuesto cuando se rechaza la hipótesis de normalidad. Se utilizó el test de ANOVA al comparar más de dos grupos. Para comparar las variables categóricas se utilizó el análisis de proporciones en tablas 2x2 con la prueba  $\chi^2$  normal o  $\chi^2$  corregida por Yates en el caso de frecuencias esperadas  $<5$ . La representación gráfica de las variables  $\beta$ -hCG y PAPP-A se realizó mediante diagramas de cajas (*box-plot*). La caja muestra el percentil 25, la mediana o percentil 50 y el percentil 75. Cada patilla abarca los valores incluidos en 1,5 veces la diferencia intercuartíl ( $P75 - P25$ ), y los círculos son los valores extremos (outliers).

Los resultados de las variables principales se describen con sus intervalos de confianza (IC) del 95%. Para todas las pruebas se aceptó un valor de significación inferior a 0,05 en contraste bilateral. El análisis de los datos se realizó mediante el programa estadístico SPSS 14.0.

## 4 RESULTADOS

---

## 4. RESULTADOS

El cribado combinado del primer trimestre mediante edad materna, TN y niveles séricos maternos de  $\beta$ -hCG y PAPP-A, se realizó en un total de 9980 pacientes de gestación única. Desglosado por periodo o año, desde enero de 2006 hasta final de 2008, se aplicó a 3.335 pacientes, en 2009 a 2.122 pacientes, en 2010 a 2.274 pacientes y de enero a septiembre de 2011 a 2249 pacientes. Figura 28.

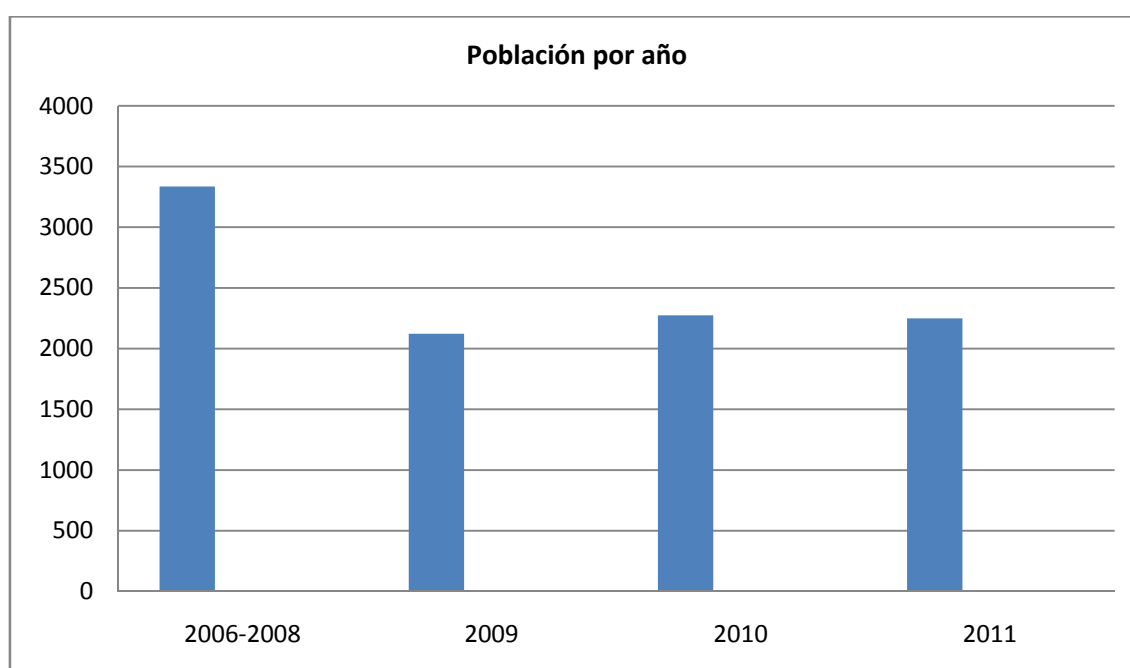


Figura 28. Distribución por periodo o año.

En esta población se encontró que el 2% de las gestantes, tenían un riesgo  $>1/100$ , y el 14% comprendían un riesgo entre  $1/101$  y  $1/1000$ . La población con riesgo comprendido entre  $1/1$  -  $1/1000$  fue de 1583 pacientes. Tabla 16. Separado por años, se mantenía de manera similar el mismo porcentaje de pacientes con riesgo alto y riesgo intermedio, como queda reflejado en la Tabla 17.

De éstos 1583 pacientes, 1.539 fetos fueron cromosómicamente normales, 26 fetos con trisomía 21, 8 con trisomía 18, 1 con Síndrome de Turner, 3 triploidías, 6 abortos sin estudio cromosómico. La población incluida dentro del estudio fueron los fetos cromosómicamente normales y los fetos SD con riesgo comprendido entre 1/1-1/1.000, un total de 1.565. Tabla 18. Excluimos el resto de aneuploidías.

Riesgo T21	Total	Normal	Trisomía 21	Otras
	9980	9935	27	18
>1/100	208(2%)	180(2%)	22(81%)	6
1/101-1/1000	1375(14%)	1359(14%)	4(15%)	12
>1/1001	8397(84%)	8396(84%)	1(4%)	0

Tabla 16. Distribución de la población según IR de T 21.

	2006-2008	2009	2010	2011
Total (n)	3335	2122	2274	2249
Riesgo T21				
1/100	87(2,5%)	31(1,4%)	50(2,1%)	40(1,7%)
1/101-1/1000	581(17%)	245(12%)	258(12%)	291(13%)

Tabla 17. Distribución de la población según IR y año de estudio.

	Número	Porcentaje
Fetos normales	1539	97,2%
Fetos con T21	26	1,6%
Fetos con T 18	8	0,5%
Fetos con Sd Turner	1	0,1%
Fetos con triploidías	3	0,2%
Abortos	6	0,4%
Total	1583	100%

Tabla 18. Distribución de la población con riesgo 1/1-1/1000 según cariotipo.

La edad media de las pacientes fue 34 años (rango 16, 47), la edad media gestacional en la que se realizó la ecografía del primer trimestre fue 12 +3 semanas (rango 11,13+6), el CRL fue 62 mm (rango 45–84) y la TN media 1.58 mm. Figura 29 y 30.Tabla 19.

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
						25	50 (Mediana)	75
TN	1565	1,5850	,40446	,50	4,50	1,40	1,60	1,76
CRL	1565	62,43	8,455	42	84	57,00	62,00	68,00

Tabla 19. TN y CRL

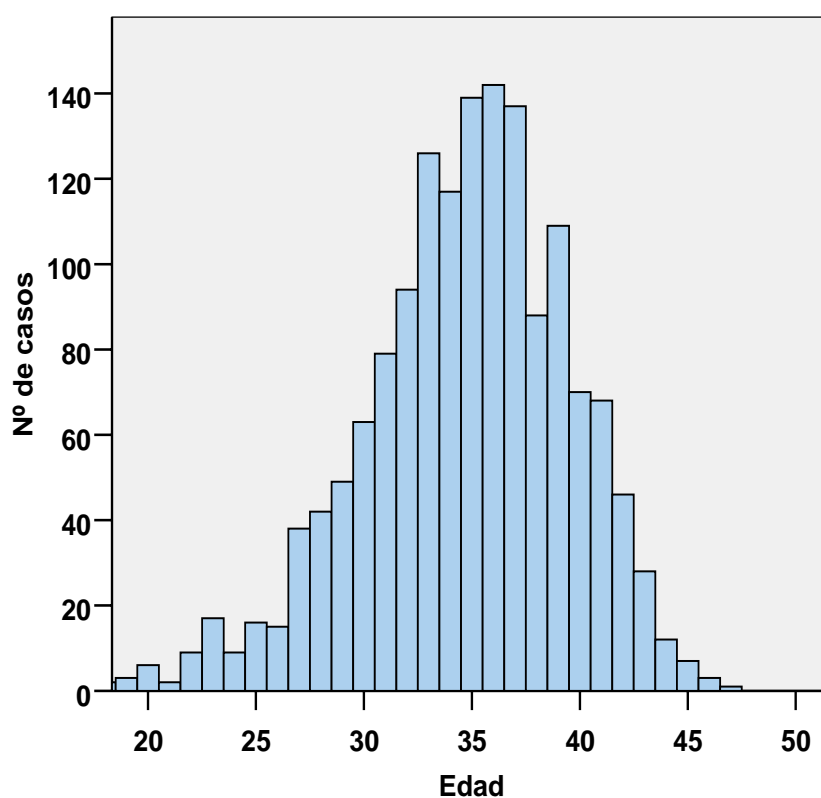


Figura 29. Diagrama de barras de edad materna.

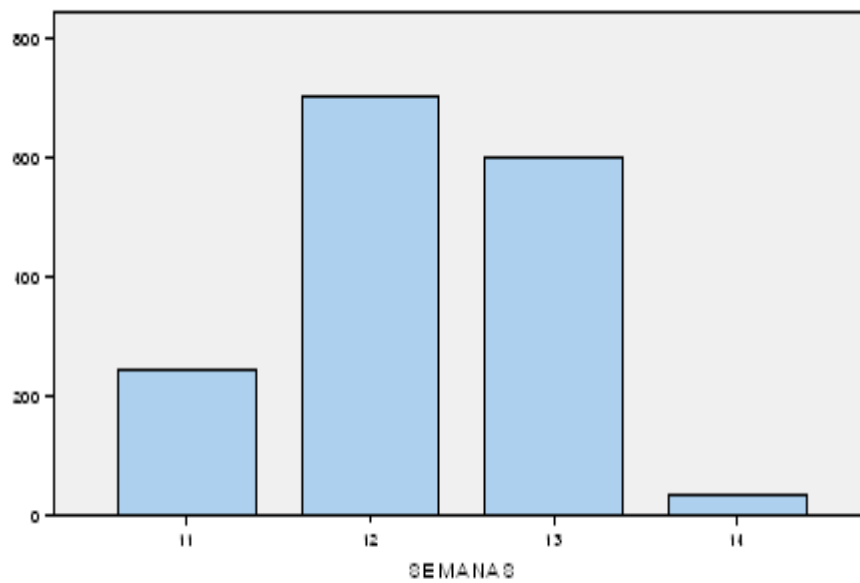


Figura 30. Diagrama de barras de semanas de gestación.

La media de la  $\beta$ -hCG fue 1,97 MoM (valor mínimo 0,11, valor máximo 12,75) y de la PAPP-A 0,88 MoM (valor mínimo 0,09, valor máximo 7,30). Tabla 20. Figura 31 y Figura 32.

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
						25	50 (Mediana)	75
BETA	906	1,97	1,25	,11	12,75	1,12	1,70	2,60
PAPP-A	906	,88	,66	,09	7,30	,48	,71	1,07

Tabla 20. Datos descriptivos de los marcadores bioquímicos del primer trimestre.



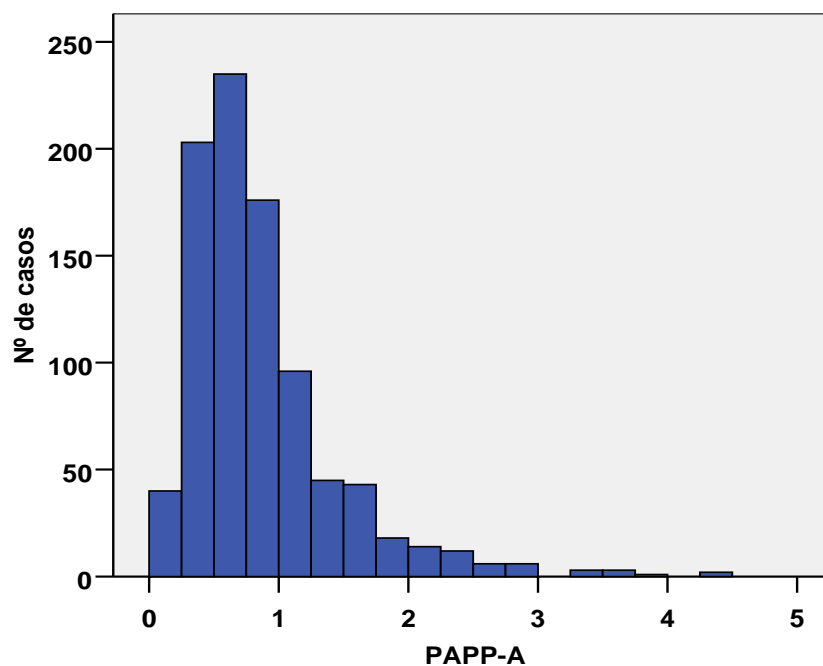


Figura 31. Diagrama de barras de niveles PAPP-A expresados en MoM.

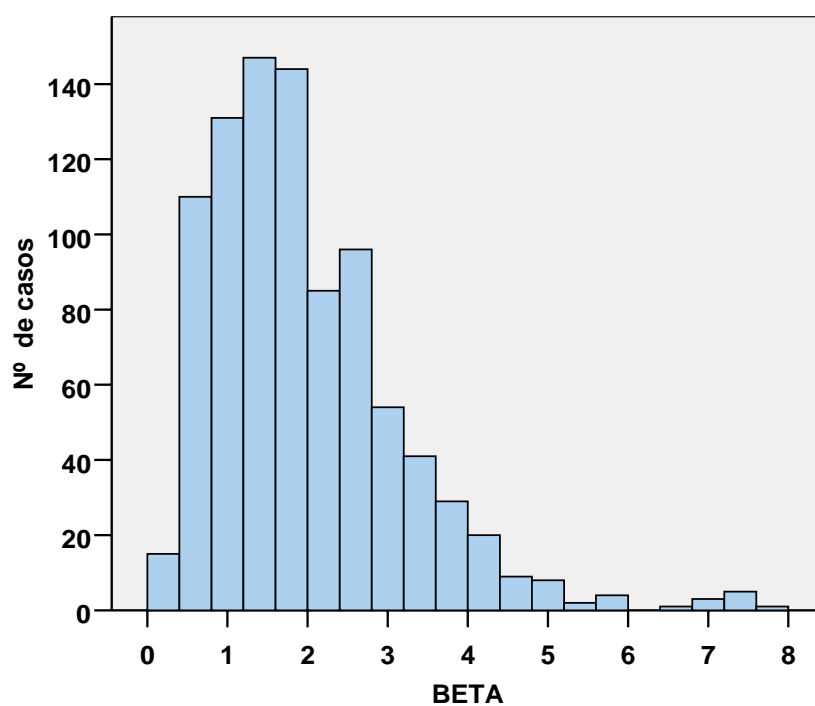


Figura 32. Diagrama de barras de niveles de  $\beta$ -hCG expresados en MoM.

Hubo un total de 31 fetos con trisomía 21. En cuatro de ellos no se realizó cribado combinado por TN muy grandes pasando directamente a la obtención de material para estudio genético a través de una prueba invasiva, siendo excluidos de nuestro estudio por no poseer índice de riesgo calculado ni estudio de marcadores menores ecográficos. Por lo tanto, el total de fetos con trisomía 21 dentro del estudio fueron 27. En 24 de ellos se realizó prueba invasiva, mediante amniocentesis o biopsia corial, obteniendo resultado definitivo del cariotipo y estando el motivo que propició la indicación reflejada en la Tabla 21. En tres de ellos el diagnóstico fue postnatal. Analizando estos tres últimos, uno de ellos presentaba un riesgo 1/106 con hipoplasia del HN. El segundo caso, presentó un riesgo bajo 1/1600 con RT significativa en la ecografía del primer trimestre. El último caso, tenía un riesgo alto  $> 1/50$ , con una TN de 1.5 mm,  $\beta$ -hCG 2.68 MoM y PAPP-A de 0.19 MoM y sin estudio de ningún marcador secundario.

Fijándonos en el índice de riesgo, 22 de ellos presentaron un riesgo mayor a 1/100, por lo que el 81% de los fetos afectados de esta cromosomopatía estaban dentro del grupo de alto riesgo. Sólo uno de ellos estaba en el grupo de bajo riesgo. Con riesgo comprendido entre 1/101 - 1/1000 estaban 4 fetos con trisomía 21. Tabla 21.

<b>Año</b>	<b>Riesgo de T21</b>	<b>Prueba invasiva</b>	<b>Indicación</b>
<b>2006-2008</b>			
<b>1</b>	1	si	Riesgo alto
<b>2</b>	10	si	Riesgo alto
<b>3</b>	34	si	Riesgo alto
<b>4</b>	53	si	Riesgo alto
<b>5</b>	53	si	Riesgo alto
<b>6</b>	92	si	Riesgo alto
<b>7</b>	132	si	Riesgo alto
<b>8</b>	201	si	Riesgo alto
<b>2009</b>			
<b>9</b>	3	si	Riesgo alto
<b>10</b>	6	si	Riesgo alto
<b>11</b>	49	no	
<b>12</b>	106	no	
<b>2010</b>			
<b>13</b>	2	si	Riesgo alto
<b>14</b>	3	si	Riesgo alto
<b>15</b>	4	si	Riesgo alto
<b>16</b>	16	si	Riesgo alto
<b>17</b>	55	si	Riesgo alto
<b>18</b>	197	si	Riesgo alto
<b>19</b>	3	si	Riesgo alto
<b>2011</b>			
<b>20</b>	4	Si	Riesgo alto
<b>21</b>	11	si	Riesgo alto
<b>22</b>	11	si	Riesgo alto
<b>23</b>	14	si	Riesgo alto
<b>24</b>	14	si	Riesgo alto
<b>25</b>	43	si	Riesgo alto
<b>26</b>	45	si	Riesgo alto
<b>27</b>	1600	no	

*Tabla 21. Casos de SD. Año e IR .Realización sí o no de prueba invasiva y su indicación.*

Se han calculado las medianas de la edad materna en el momento de la realización de la ecografía del primer trimestre, de la edad gestacional, del CRL y de la TN en el grupo de los fetos euploides y en el conjunto de fetos con SD, no encontrándose diferencia en ningún parámetro. Al comparar las medianas de los marcadores bioquímicos entre ambos grupos, se encontró sólo diferencia estadísticamente significativa en los niveles de PAPP-A, estando disminuida significativamente en el grupo de los fetos con SD. Los datos están reflejados en la Tabla 22. En la Tabla 23 y 24 se describen la media, mediana, desviación típica y rango de la muestra de los parámetros comparados en ambos grupos. Figura 31 y Figura 32.

<i>Características</i>	<i>Fetos euploides (n= 1539)</i>	<i>Fetos con SD (n=26)</i>	<i>Significación</i>
Edad materna	35 ( 16-47)	36(23-44)	p=0.432
Edad gestacional	12	12	p=0.991
Mediana CRL	62	60.50	p=0.997
Mediana TN	1.6	1.57	p=0.667
Mediana $\beta$ -hCG	1.7	1.84	p=0.837
Mediana PAPP-A	0.72	0.32	<b>p&lt;0.005</b>

Tabla 22. Comparación de medianas de los distintos parámetros entre ambos grupos, con nivel de significación estadística.

SD		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
							25	50 (Mediana)	75
EUPLOIDE	Edad	1513	34,67	4,804	16	47	32,00	35,00	38,00
	CRL	1539	62,43	8,479	42	84	56,00	62,00	68,00
	SEMANAS	1539	12,27	,745	11	14	12,00	12,00	13,00
	TN	1539	1,5811	,39806	,50	4,50	1,4000	1,6000	1,7600
SDOWN	Edad	26	35,42	5,616	23	44	32,25	36,00	39,25
	CRL	26	62,43	6,994	46	74	58,00	60,50	69,25
	SEMANAS	26	12,27	,604	11	13	12,00	12,00	13,00
	TN	26	1,8177	,65486	1,26	4,50	1,5150	1,5705	1,8075

Tabla 23. Media, mediana, desviación típica y rango de la muestra de edad, TN, CRL y semanas de gestación en fetos euploides y fetos con SD.

		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
							25	50 (Mediana)	75
EUPLOIDE	BETA	885	1,98	1,25	,21	12,75	1,12	1,70	2,60
	PAPP-A	885	,89	,67	,12	7,30	,49	,72	1,08
SDOWN	BETA	18	1,91	1,18	,38	4,17	1,06	1,84	2,67
	PAPP-A	18	,42	,36	,09	1,65	,21	,32	,48

Tabla 24. Media, mediana, desviación típica y rango de la muestra de niveles de los marcadores bioquímicos en fetos euploides y fetos con SD.

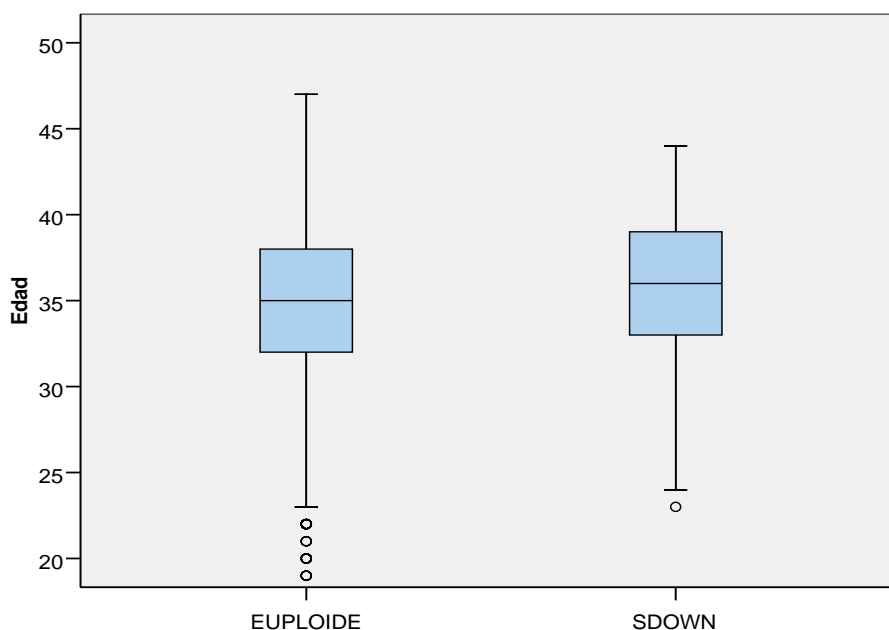


Figura 31. Representación gráfica de la edad en el grupo de fetos euploides y fetos con SD mediante diagramas de cajas (box-plot). La caja muestra el percentil 25, la mediana o percentil 50 y el percentil 75. Cada patilla abarca los valores incluidos en 1,5 veces la diferencia intercuartil ( $P75 - P25$ ), y los círculos son los valores extremos (outliers).

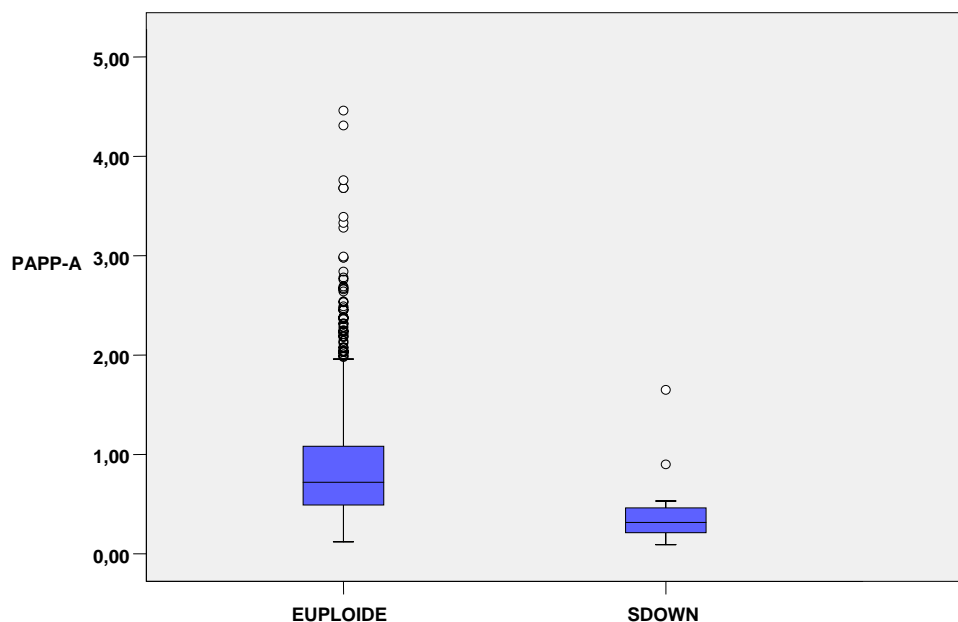


Figura 32. Representación gráfica de los niveles de la PAPP-A en el grupo de fetos euploides y fetos con SD mediante diagramas de cajas (box-plot). La caja muestra el percentil 25, la mediana o percentil 50 y el percentil 75. Cada patilla abarca los valores incluidos en 1,5 veces la diferencia intercuartil ( $P75 - P25$ ), y los círculos son los valores extremos (outliers). Los valores de la PAPP-A están expresados en MoM

La edad de la madre fue igual o mayor de 35 años en 17 fetos con SD y en 833 fetos normales. Dicho de otro modo el 65% de los fetos con trisomía 21 y el 55% de los fetos cromosómicamente normales presentaban edad mayor a 35 años. La TN fue mayor a 2,5 mm en el 7,7% de los fetos con SD y en el 2,6% de los fetos euploides. En cuanto a los marcadores bioquímicos, la  $\beta$ -hCG fue mayor a 2,5 MoM en el 27% de ambos grupos. La PAPP-A < 0.45 MoM fue el único marcador que mostró diferencias estadísticamente significativas entre fetos euploides y SD, siendo inferior a este valor en el 20,2% de los fetos euploides y en el 66,7% de los fetos con SD. Tabla 24.

Modo de screening	T21	Euploides	Significación
Edad materna $\geq 35$	17/26(65.4%)	833/1513(55.1%)	p=0,294
BHCG $\geq 2.5$ MoM	5/18 (27.8%)	244/885 (27.6%)	p=1,0
PAPP-A < 0.45MoM	12/18 (66.7%)	179/885 (20.2%)	<b>p&lt;0,001</b>
TN $\geq 2.5$	2/26 (7.7%)	40/1539 (2.6%)	p=0,326

Tabla 24. TD de cada marcador en fetos euploides y en fetos con trisomía 21 con su respectivo nivel de significación.

			SD		Total
			EUPLOIDE	SDOWN	
Edad35	<34	Recuento	680	9	689
		% de SD	44,9%	34,6%	44,8%
	>=35	Recuento	833	17	850
		% de SD	<b>55,1%</b>	<b>65,4%</b>	55,2%
Total		Recuento	1513	26	1539
		% de SD	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 25. Edad >35 años.

			SD		Total
			EUPLOIDE	SDOWN	
beta2.5	<2,5	Recuento	641	13	654
		% de SD	72,4%	72,2%	72,4%
	>=2,5	Recuento	244	5	249
		% de SD	27,6%	27,8%	27,6%
Total		Recuento	885	18	903
		% de SD	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 26.  $\beta$ -hCG > 2.5 MoM.

			SD		Total
			EUPLOIDE	SDOWN	
pappa0.45	<0,45	Recuento	179	12	191
		% de SD	20,2%	66,7%	21,2%
	>=0,45	Recuento	706	6	712
		% de SD	79,8%	33,3%	78,8%
Total		Recuento	885	18	903
		% de SD	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 27. PAPP-A < 0.45 MoM.

			SD		Total
			EUPLOIDE	SDOWN	
TN_2.5	<2,5	Recuento	1499	24	1523
		% de SD	97,4%	92,3%	97,3%
	>=2,5	Recuento	40	2	42
		% de SD	2,6%	7,7%	2,7%
Total		Recuento	1539	26	1565
		% de SD	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 28. TN > 2.5 mm.

Estableciendo como punto de corte  $>1/270$ , siendo este el corte de alto riesgo que se considera clásicamente en el cribado combinado, están diagnosticados 26 de los 27 fetos con trisomía 21, por lo que se puede afirmar que la TD del cribado combinado, fue del 96% (26 de los 27). Para el cálculo de la TFP del cribado combinado en nuestra área se necesita el número de fetos cromosómicamente normales comprendidos entre  $1-1/270$ . La TFP fue del 4,8% (477/9.935). Tabla 29.

Riesgo T21	Normales	T21
$>1/270$	477	26
$<1/271$	9458	1
<b>Total</b>	<b>9935</b>	<b>27</b>

Tabla 29. Distribución de pacientes con punto de corte  $> 1/270$ .

## Marcadores secundarios

### DUCTUS VENOSO

El DV fue evaluado en 1.153 fetos, siendo no estudiado en 412 pacientes (26% de la población). Si hacemos el análisis por año estudiado, el DV fue estudiado en el 47% de los pacientes del 2006 al 2008, y sin embargo a partir del 2009, tan sólo el 7% de las pacientes se quedaron sin una valoración del mismo. Tabla 30 y 31.

	2006-2008	2009-2011	Total
<b>Ductus valorado</b>	302	851	1153
<b>Ductus no valorado</b>	360	52	412
<b>Total</b>	<b>662</b>	<b>903</b>	<b>1565</b>

Tabla 30. Valoración del DV según periodo.



En las 1.153 valoraciones del DV, en 1.134 fetos euploides y 19 fetos con trisomía 21, encontramos 1.118 (97%) morfologías de onda de flujo de DV normal y en 35 casos (3%) la *onda a* fue ausente o reversa. El 1,9% de los fetos euploides presentaron una *onda a* patológica. Tabla 31 y 32.

	Fetos euploides	Fetos con T21	Total
<b>Ductus normal</b>	1112	6	1118
<b>Ductus reverso</b>	22	13	35
<b>Total</b>	1134	19	1153

Tabla 31. Valoración del DV en fetos euploides y en fetos con trisomía 21.

En los fetos afectados con trisomía 21, el DV fue valorado en 19 de los 26 fetos afectados con trisomía 21 (73%). Encontramos que la *onda a* fue reversa o ausente en 13 de los 19 fetos donde fue valorada, o dicho de otra manera, la *onda a* del DV fue patológica en el 68,4% de los fetos con trisomía 21. Tabla 32.

El valor calculado de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del DV con sus IC correspondientes queda reflejado en la Tabla 33.

Riesgo de T21	Ductus venoso	Resultado
1	No	-
10	No	-
34	No	-
53	No	-
53	Si	Ductus normal
92	Si	Onda a reversa
132	Si	Onda a reversa
201	Si	Onda a reversa
3	Si	Onda a reversa
6	No	-
49	Si	Ductus normal
106	Si	Ductus normal
2	No	-
3	Si	Ductus normal
4		-
16	Si	Onda a reversa
55	Si	Onda a ausente
197	Si	Onda a reversa
3	Si	Ductus normal
4	Si	Onda a ausente
11	Si	Onda a reversa
11	Si	Onda a reversa
14	Si	Onda a ausente
14	Si	Onda a reversa
43	Si	Ductus normal
45	Si	Onda a reversa

Tabla 32. Valoración del DV en los casos de SD.

DV	Valor	IC (95%)
Sensibilidad (%)	68,4	44,9 – 92,0
Especificidad (%)	98,1	97,2 - 98,9
Valor predictivo + (%)	37,1	19,7 - 54,6
Valor predictivo – (%)	99,5	99,0 - 99,9

Tabla 33. Sensibilidad, especificidad, VPN y VPP del DV.

## HUESO NASAL

El HN fue medido ecográficamente en 1.335 fetos, siendo no estudiado en 230 gestantes (16%). En el primer periodo de estudio se evaluó en el 75% de las embarazadas, y a partir de 2009 tan sólo el 7% se quedó sin una valoración. Tabla 34.

	2006-2008	2009-2011	Total
<b>HN valorado</b>	495	851	1335
<b>HN no valorado</b>	167	52	230
<b>Total</b>	662	903	1565

Tabla 34. Valoración del HN según periodo.

En las 1.335 mediciones, 1.315 fetos euploides y 20 fetos con trisomía 21, el HN estuvo presente en 1.307 ocasiones (98%), y ausente en 28 (2%). El 1,4% de los fetos euploides presentaron un HN ausente. Tabla 35.

	Fetos euploides	Fetos con T21	Total
<b>HN presente</b>	1296	11	1307
<b>HN ausente</b>	19	9	28
<b>Total</b>	1315	20	1335

Tabla 35. Valoración del HN en fetos euploides y en fetos con trisomía 21.

En los fetos afectados con trisomía 21, el HN fue valorado en 20 de los 26 fetos afectados con trisomía 21 (77%). Tabla 36. Encontramos que el HN estuvo ausente en 9 de los 20 fetos donde fue valorado, o dicho de otra manera el HN estaba ausente en el 45% de los fetos con trisomía 21. Tabla 35

El valor calculado de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo con sus IC correspondientes queda reflejado en la Tabla 37.

Riesgo de T21	Hueso nasal	Resultado
1	No	-
10	No	-
34	Si	Presente
53	Si	Presente
53	Si	Ausente
92	Si	Ausente
132	Si	Ausente
201	Si	Presente
3	Si	Ausente
6	No	-
49	Si	Presente
106	Si	Ausente
2	No	-
3	Si	Presente
4	No	-
16	Si	Ausente
55	Si	Ausente
197	Si	Presente
3	Si	Presente
4	Si	Presente
11	Si	Presente
11	No	-
14	Si	Presente
14	Si	Ausente
43	Si	Presente
45	Si	Ausente

Tabla 36. Valoración del HN en los casos de SD.

HN	Valor	IC (95%)
Sensibilidad (%)	45	20,7 - 69,3
Especificidad (%)	98.6	97,8 - 99,2
Valor predictivo + (%)	32.1	13,1 - 51,2
Valor predictivo – (%)	99.2	99,2 - 99,7

Tabla 37. Sensibilidad, especificidad, VPN y VPP del HN.

## REGURGITACIÓN TRICUSPÍDEA

La RT se midió en 634 embarazos, siendo no valorada en el 30% de la población de estudio y su valoración se empezó a realizar a partir de 2009.

En las 634 valoraciones, 628 fetos euploides y 6 fetos con trisomía 21, la RT fue significativa sólo en 15 ocasiones (2%). El 2% de los fetos euploides presentaron una RT significativa. Tabla 38.

	Fetos euploides	Fetos con T21	Total
<b>RT ausente</b>	615	4	619
<b>RT significativa</b>	13	2	15
<b>Total</b>	628	6	634

*Tabla 38. Valoración de la RT en fetos euploides y en fetos con trisomía 21.*

En los fetos afectados con trisomía 21, la RT fue valorada en 6 de los 26 fetos afectados con trisomía (23%). Tabla 39. Encontramos que la RT fue significativa en 2 de los 6 fetos donde fue valorada, o dicho de otra manera, la RT fue significativa en el 33% de los fetos con trisomía 21. Tabla 38

El valor calculado de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo con sus intervalos de confianza correspondientes queda reflejado en la Tabla 40.

<b>Riesgo de T21</b>	<b>RT</b>	<b>Resultado</b>
1	No	-
10	No	-
34	No	-
53	No	-
53	No	-
92	No	-
132	No	-
201	No	-
3	No	-
6	No	-
49	Si	Ausente
106	No	-
2	No	-
3	No	-
4	No	-
16	Si	Ausente
55	No	-
197	No	-
3	No	-
4	No	-
11	No	-
11	No	-
14	Si	Ausente
14	Si	Significativa
43	Si	Ausente
45	Si	Significativa

Tabla 39. Valoración de la RT en los casos de SD.

<b>RT</b>	<b>Valor</b>	<b>IC (95%)</b>
Sensibilidad (%)	33,3	0,0 - 79,4
Especificidad (%)	98	96,7 - 99,1
Valor predictivo + (%)	13,3	0,0 - 33,9
Valor predictivo – (%)	99,3	98,6 - 100

Tabla 40. Sensibilidad, especificidad, VPN y VPP de la RT.

Para poder incluir la valoración de los marcadores ecográficos en el cribado del primer trimestre para la estimación del riesgo individual de trisomía 21, es conveniente demostrar que éstos son marcadores independientes de los valores de la  $\beta$ -hCG y de la PAPP-A. Para ello se han calculados las medianas de la  $\beta$ -hCG y de la PAPP-A tanto en el grupo de pacientes con el marcador positivo como en el grupo de pacientes con el marcador negativo, no encontrándose diferencias significativas entre los valores de los marcadores bioquímicos de los dos grupos.

En las pacientes donde el DV fue evaluado, la mediana de los niveles de la  $\beta$ -hCG y de la PAPP-A, presentó valores similares tanto en el grupo de los pacientes con la *onda a* del DV normal como anómala. Tabla 41. Tabla 42. Figura 33. Figura 34.

	DV patológico	DV normal	Significación
<b>BHCG</b>	1.64	1.70	p=0,913
<b>PAPP-A</b>	0.61	0.72	p=0,103

Tabla 41. Mediana de PAPP\_A y  $\beta$ -hCG en grupo con DV patológico y normal. Nivel de significación.

DUCTNUM		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
							25	50 (Mediana)	75
DUCTUS NORMAL	BETA	815	1,96	1,22	,11	12,75	1,12	1,70	2,58
	PAPP-A	815	,89	,67	,12	7,30	,47	,72	1,08
DUCTUS PATOLÓGICO	BETA	30	2,03	1,41	,35	6,56	,92	1,64	2,80
	PAPP-A	30	,82	,77	,09	3,68	,34	,61	,89

Tabla 42. Media, mediana, desviación típica y rango de la muestra de niveles de los marcadores bioquímicos en el grupo con el DV patológico y DV normal.

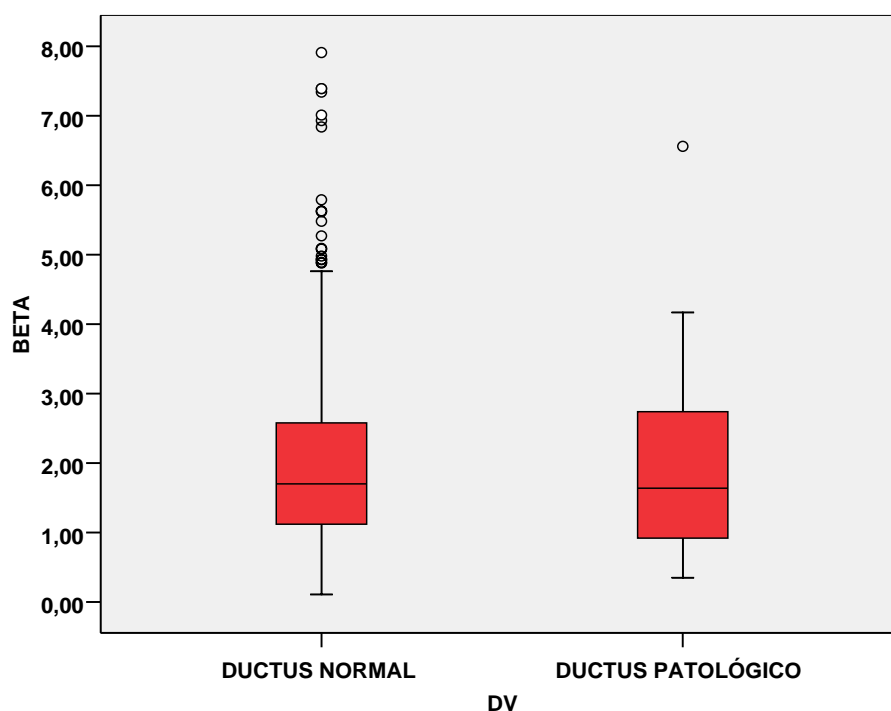


Figura 33. Representación gráfica de la variables  $\beta$ -hCG mediante diagramas de cajas (box-plot) en el grupo con DV normal y DV con onda a ausente. La caja muestra el percentil 25, la mediana o percentil 50 y el percentil 75. Cada patilla abarca los valores incluidos en 1,5 veces la diferencia intercuartil ( $P75 - P25$ ), y los círculos son los valores extremos (outliers).

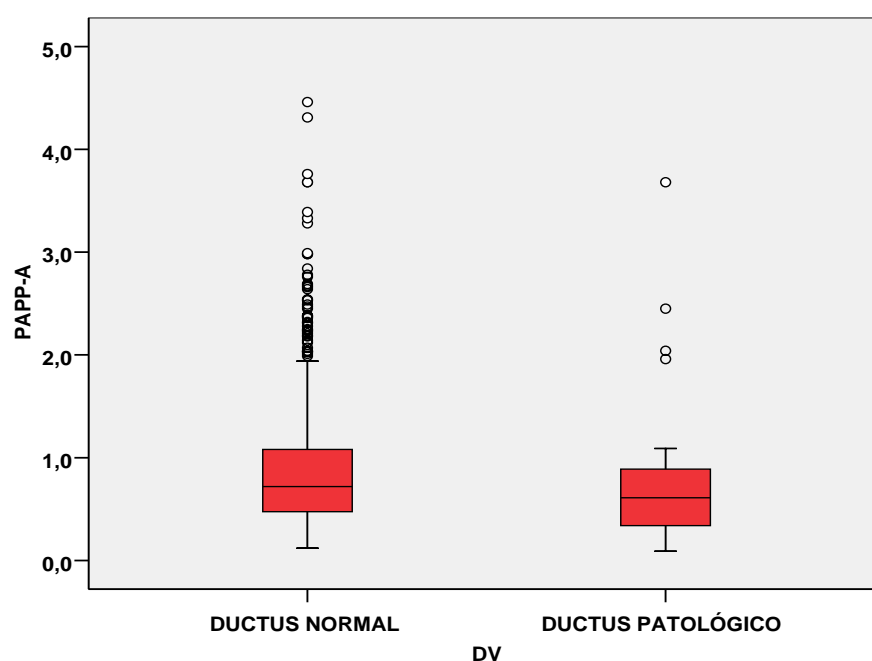


Figura 34. Representación gráfica de la variable PAPP-A mediante diagramas de cajas en el grupo con DV normal y DV con onda a ausente. La caja muestra el percentil 25, la mediana o percentil 50 y el percentil 75. Cada patilla abarca los valores incluidos en 1,5 veces la diferencia intercuartil ( $P75 - P25$ ), y los círculos son los valores extremos (outliers).



Entre el grupo de pacientes donde se evaluó el HN, la mediana de los niveles de la  $\beta$ -hCG y de la PAPP-A, no mostró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con HN ausente y HN presente. Tabla 43. Tabla 44. Figura 35. Figura 36.

	HN ausente	HN presente	Significación
<b>BHCG</b>	2.02	1.70	p=0.200
<b>PAPP-A</b>	0.62	0.70	p=0.197

Tabla 43. Mediana de PAPP-A y  $\beta$ -hCG en grupo con HN ausente y presente. Nivel de significación.

HUESONUM		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
							25	50 (Mediana)	75
AUSENTE	BETA	19	2,17	,97	,59	4,17	1,37	2,02	2,91
	PAPP-A	19	,77	,66	,09	2,64	,28	,62	,90
PRESENTE	BETA	825	1,97	1,23	,11	12,75	1,12	1,70	2,60
	PAPP-A	825	,87	,66	,12	7,30	,48	,70	1,06

Tabla 44. Media, mediana, desviación típica y rango de la muestra de niveles de los marcadores bioquímicos en el grupo con HN ausente y HN presente.

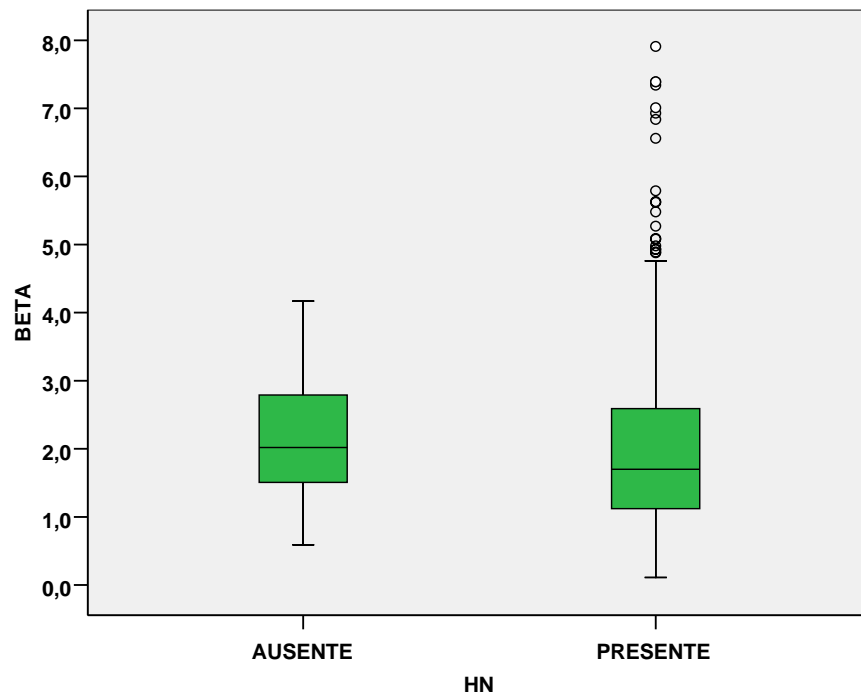


Figura 35. Representación gráfica de la variables  $\beta$ -hCG mediante diagramas de cajas en el grupo con HN ausente y HN presente. La caja muestra el percentil 25, la mediana o percentil 50 y el percentil 75. Cada patilla abarca los valores incluidos en 1,5 veces la diferencia intercuartil ( $P75 - P25$ ), y los círculos son los valores extremos (outliers).

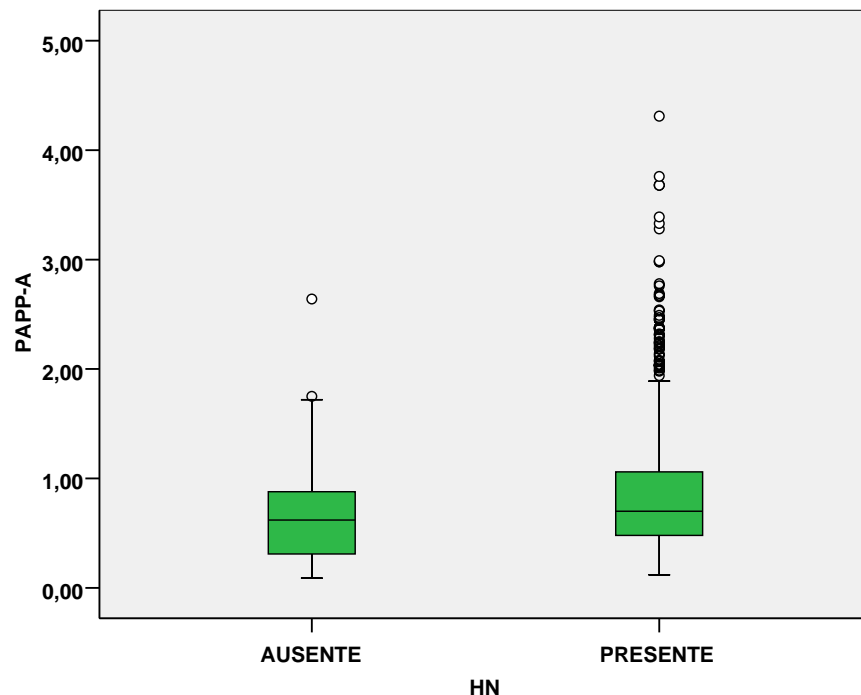


Figura 36. Representación gráfica de la variable PAPP-A mediante diagramas de cajas en el grupo con HN ausente y HN presente. La caja muestra el percentil 25, la mediana o percentil 50 y el percentil 75. Cada patilla abarca los valores incluidos en 1,5 veces la diferencia intercuartil ( $P75 - P25$ ), y los círculos son los valores extremos (outliers).

En el grupo donde se estudió la RT, la mediana de los niveles de la  $\beta$ -hCG y de la PAPP-A, presentó valores similares en el grupo con RT significativa y en el grupo con ausencia de ésta, sin encontrarse diferencias significativas. Tabla 45. Tabla 46. Figura 37. Figura 38.

	RT significativa	RT ausente	Significación
<b>BHCG</b>	1.37	1.76	0.530
<b>PAPP-A</b>	0.54	0.72	0.101

Tabla 45. Mediana de PAPP-A y  $\beta$ -hCG en grupo con RT significativa y ausente. Nivel de significación.

RT		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
							25	50 (Mediana)	75
AUSENTE	BETA	620	2,01	1,24	,11	12,75	1,14	1,76	2,67
	PAPP-A	620	,90	,68	,12	7,30	,49	,72	1,07
SIGNIFIC	BETA	15	1,89	1,21	,64	4,17	1,15	1,37	2,96
	PAPP-A	15	,71	,57	,19	2,45	,36	,54	,84

Tabla 46. Media, mediana, desviación típica y rango de la muestra de niveles de los marcadores bioquímicos en el grupo con RT significativa y RT ausente.

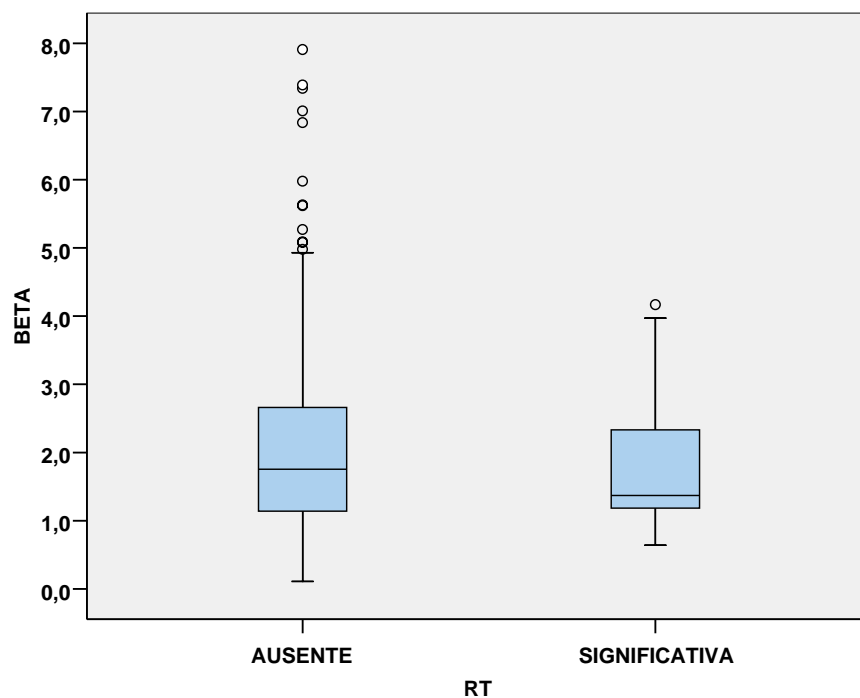


Figura 37. Representación gráfica de la variable  $\beta$ -hCG mediante diagramas de cajas en el grupo con RT significativa y RT ausente. La caja muestra el percentil 25, la mediana o percentil 50 y el percentil 75. Cada patilla abarca los valores incluidos en 1,5 veces la diferencia intercuartil ( $P75 - P25$ ), y los círculos son los valores extremos (outliers).

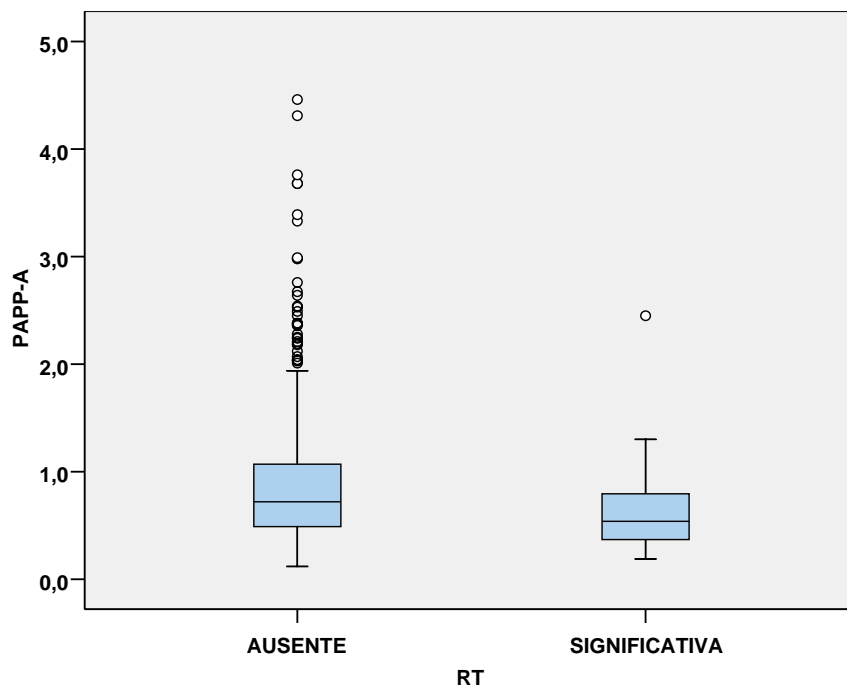


Figura 38. Representación gráfica de la variable PAPP-A mediante diagramas de cajas en el grupo con RT significativa y RT ausente. La caja muestra el percentil 25, la mediana o percentil 50 y el percentil 75. Cada patilla abarca los valores incluidos en 1,5 veces la diferencia intercuartil ( $P75 - P25$ ), y los círculos son los valores extremos (outliers).

## Estimación del riesgo de trisomía 21 orientado en dos fases.

En este estudio prospectivo, el riesgo obtenido mediante la combinación de la edad materna, TN y los marcadores séricos  $\beta$ -hCG y PAPP-A, para trisomía 21 era 1/100 o mayor en el 1,8 % (180/9.935) de los fetos cromosómicamente normales y en el 81% (22/27) de los fetos con trisomía 21. El riesgo estimado fue menor a 1/1.001 en el 84% (8.396/9.935) de los fetos cromosómicamente normales y en el 4% (1/27) de los fetos con SD. El riesgo estimado fue entre 1/101 y 1/1.000 en el 14% de los fetos cromosómicamente normales (1.359/9.935) y el 15% de los fetos afectados con trisomía 21 (4/27).

Riesgo T21	Total	Normal	Trisomía 21	Otros
	9980	9935	27	18
>1/100	208(2%)	180(1.8%)	22(81%)	6
1/101-1/1000	1375(14%)	1359(14%)	4(15%)	12
>1/1001	8397(84%)	8396(84%)	1(4%)	0

Tabla 16. Distribución de la población según IR de T 21

Dentro de los riesgos intermedios, el flujo anómalo del DV estuvo presente en 13 de los 1359 fetos cromosómicamente normales (0,9%), el HN estuvo ausente en 6 de los 1.359 fetos euploides (0,4%), y la RT significativa en 7 de los 1.359 fetos cromosómicamente normales (0,5%). Dentro de los fetos con trisomía 21, la *onda a* estuvo ausente o reversa en 3 de los 4 (75%), el HN ausente en 2 de los 4 (50%), la RT no fue valorada en ninguno de los 4. Tabla 47. Fijándonos en la valoración de los marcadores en los 4 SD que presentaban riesgo intermedio, Tabla 48, vemos que todos ellos al menos presentaban un marcador secundario ecográfico positivo. En todos estos casos donde alguno de estos marcadores ecográficos resultaba positivo, el riesgo ajustado se convierte, al menos, en 1/100 o mayor.

Riesgo intermedio	Onda a patológica	HN ausente	RT significativa
Fetos euploides	13	6	7
Fetos con T 21	3	2	-
Total	16	8	7

Tabla 47. Marcadores positivos dentro de los riesgos intermedios.

IR T21	DV	HN	RT
106	Normal	Ausente	-
132	Onda a reversa	Ausente	-
197	Onda a reversa	Presente	-
201	Onda a reversa	Presente	-

Tabla 48. SD con riesgo intermedio. Resultado de los marcadores.

Por lo tanto, en esta propuesta de orientar el riesgo en dos fases, en función de la valoración de los marcadores secundarios, para un punto de corte 1/100, tenemos que la TD del DV es del 96% (22+3/26), para la ausencia del HN es del 92% (22+2/26). La TD para la RT no lo podemos realizar ya que no fue valorada en ninguno de los fetos afectados con SD. Del mismo modo, la TFP para la ausencia de la *onda a* del DV fue del 1,9% (180+ 13/9.935), para la ausencia del HN fue del 1,9% (180+6/9.935).

## Pruebas invasivas

De los 1.565 pacientes, en 10 pacientes no fue posible saber si se realizaron prueba invasiva. Del resto, sí se hizo alguna prueba invasiva en 455 pacientes, bien amniocentesis o biopsia corial, y no se realizó ninguna prueba invasiva en 1.100 pacientes. Tabla 49. Figura 39.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO	1100	70,3	70,7	70,7
	SI	455	29,1	29,3	100,0
	Total	1555	99,4	100,0	
Perdidos		10	,6		
Total		1565	100,0		

Tabla 49. Pruebas invasivas.

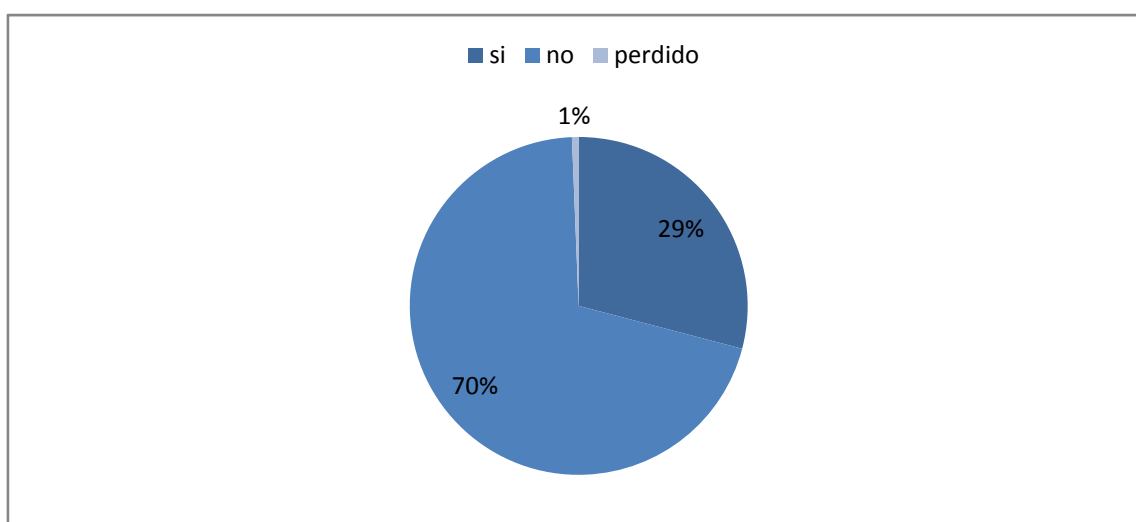


Figura 39. Realización de prueba invasiva.

Hubo un total de cinco pérdidas fetales tras la realización de una prueba invasiva. Tres a las 14 semanas, una a la 15 y otra a las 17 semanas. El tanto por ciento de pérdidas fetales tras la realización de una prueba invasiva, bien mediante amniocentesis o biopsia corial, fue del 1,09%.

La realización de la prueba invasiva teniendo en cuenta el índice de riesgo de trisomía 21, siguió la distribución reflejada en la Tabla 50. En el 69% de las pacientes con riesgo  $>1/100$  se realizó prueba invasiva mientras que en las pacientes con riesgos intermedios, sólo el 24% se sometieron a estudio invasivo.

IR T21	Prueba invasiva si	Prueba invasiva no	Total
<b><math>&gt;1/100</math></b>	135(69%)	67(31%)	202
<b><math>1/101-1/1000</math></b>	320(24%)	1033(76%)	1353
<b>Total</b>	455	1100	1555

Tabla 50. Pruebas invasivas según IR.

Para el cálculo de las pruebas invasivas evitadas con el cribado contingente ecográfico, es preciso saber cuántas amniocentesis o biopsias coriales se han realizado en las pacientes consideradas de alto riesgo con el cribado combinado, es decir en aquellas donde IR de trisomía 21 fue mayor a 1/270. Tabla 51.

IR T21	Prueba invasiva si	Prueba invasiva no	Total
>1/270	321(64%)	181(36%)	502
<1/270	134(12.8%)	919(87.2%)	1053
<b>Total</b>	<b>455</b>	<b>1100</b>	<b>1555</b>

Tabla 51. Amniocentesis con punto de corte 1/270

Estableciendo punto de corte de alto riesgo >1/100 y haciendo nueva valoración del riesgo según el resultado del HN y/o DV y/o RT, hipotéticamente habríamos disminuido las pruebas invasivas de 321 a 166, (135+31), o dicho de otra manera, se habría disminuido prácticamente a la mitad el número de amniocentesis o biopsia coriales realizadas, detectándose de igual modo el mismo número de SD, el 96%.

## RESULTADOS ECONÓMICOS

### Coste total del cribado combinado del primer trimestre de nuestra población a estudio.

En el periodo estudiado se hicieron un total de 9.980 cribados combinados. Diagnosticando 26 fetos con trisomía 21, realizándose un total de 455 pruebas invasivas.

Según está explicado en el apartado de método, el total del cribado combinado por pacientes es de 41,23 €. Cálculo del cribado combinado  $9.980 \times 41,23 \text{ €} = 411.475,40 \text{ €}$



El coste de una prueba invasiva 512,00 € por lo que 455 pruebas invasivas hacen un total de 232.960,00 €

El coste total del cribado combinado teniendo en cuenta el gasto de las pruebas invasivas fue de 644.435,00 €.

### **Coste total del cribado contingente ecográfico del primer trimestre de nuestra población a estudio**

Aplicando esta metodología de cribado ha quedado reflejado anteriormente que el número de pruebas invasivas quedaría disminuida de 321 a 166 en las pacientes con riesgo  $> 1/270$ ., manteniendo la misma TD de trisomía 21. Por lo que el número de amniocentesis podemos estimar que hubiese sido 300.

Según está explicado en el apartado de método, el total del cribado contingente ecográfico del primer trimestre por paciente es de 46,93 €. Un total de 9.980 pacientes por 46,93 € de cada cribado contingente ecográfico resulta un total de 468.361,40 €.

Coste de pruebas invasivas:  $300 \times 512 = 153.600,00$  €

El coste total del cribado contingente ecográfico del primer trimestre fue de 621.961,40 €.

**Razón costo-efectividad para el cribado combinado**

Resulta de dividir el coste total del programa / número de casos de SD diagnosticados obteniendo de esta manera el coste que produce el diagnóstico de una trisomía 21.

Coste del cribado combinado/nº casos de SD diagnosticados

$$644.435,40/26 = 24.785,98 \text{ €}$$

**Razón costo-efectividad para el cribado contingente ecográfico del primer trimestre**

Coste del cribado contingente ecográfico/nº casos de SD diagnosticados

$$621.961,40/26 = 23.921,59 \text{ €}$$

**Costo-efectividad incremental**

Costo estrategia 1 - Costo estrategia 2

-----  
Casos diagnosticados estrategia 1-Casos diagnosticados estrategia 2

### Comparación entre los cribados

VARIABLE	Cribado combinado	Contingente ecográfico del 1º trimestre
Nº DE CASOS	9.980	9.980
TOTAL DE SD DIAGNOSTICADOS	26	26
PRUEBAS INVASIVAS REALIZADAS	455	300
PÉRDIDAS TEÓRICAS POST PRUEBA INVASIVA	5	2,26
COSTE TOTAL DEL CRIBADO	644.435 €	621.961€
RELACIÓN COSTO-BENEFICIO	24.785 €	23.921 €
COSTO-EFECTIVIDAD INCREMENTAL : ➤ COMPARACION CC /CCCE PC $\geq 1/100$ <b>22.474/0= INFINITO la estrategia debería ser adoptada</b> , el coste se disminuye y la detección se mantiene		

Tabla 52. Comparación económica de cribados

## 5 DISCUSIÓN

---

## 5. DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio prospectivo de detección de trisomía 21, mediante la combinación de edad materna, TN fetal y los marcadores bioquímicos en suero materno  $\beta$ -hCG y PAPP-A, de la semana 11+0 a la semana 13+6 de gestación, confirman que en el primer trimestre la TD de SD es del 96% para una TFP del 4,8%. La TD y la TFP de nuestra casuística es bastante similar a lo publicado, Tabla 53, siendo nuestra TD ligeramente mayor a lo esperado. Durante los años 2006-2009 las pacientes daban a luz fuera de nuestro centro hospitalario, así que el registro posnatal de niño sano o afecto de trisomía 21 durante esta época fue realizado cruzando datos del servicio de genética del hospital donde acudían a dar a luz. A partir de 2009, el parto acontecía en nuestro centro, quedando el resultado cromosómico neonatal reflejado en la historia clínica informatizada. Podemos afirmar que en nuestra población la aplicación del cribado combinado presentó unos resultados muy aceptables.

Referencia	Población	Casos SD	TD 21 (%)	TFP (%)
Brinda <sup>42</sup>	14383	82	90	5
Nicolaides <sup>47</sup>	75821	325	92,6	5,2
Kagan <sup>36</sup>	96803	491	90	5,2
Kagan <sup>123</sup>	60172	395	91	3
Spencer <sup>124</sup>	1000	210	89	5
Krant <sup>125</sup>	5809	33	90,9	7,9
Schuchter <sup>126</sup>	4939	14	85,7	5
Perni <sup>127</sup>	4615	22	90,9	5
Wald <sup>22</sup>	325	65	85	6,1
Hadlow <sup>128</sup>	10436	32	90,6	3,6
Malone <sup>23</sup>	38167	117	87	5
Nuestro estudio	9980	27	96	4,8

Tabla 53. Resumen de TD y TFP del cribado combinado en varios estudios.

La prevalencia de SD en la población estudiada fue de 1 cada 322 embarazos. La prevalencia de trisomía 21 varía en función de la edad materna y de la edad gestacional, siendo mayor, a mayor edad materna y a menor edad gestacional. La edad media de nuestra población fue de 34 años y el momento de la realización del cribado a las 12

semanas, por lo que la prevalencia de nuestra muestra fue bastante similar a lo publicado. Tabla 54. Este dato apoya la escasa probabilidad de que algún caso de recién nacido afecto de trisomía 21 no haya sido registrado debidamente y consecuentemente no haya sido tenido en cuenta para el cálculo de la TD y de la TFP del cribado combinado.

Prevalencia de trisomía 21 por edad materna y de gestación						
Edad Materna (años)	Edad de gestación (semanas)					
	10	12	14	16	20	40
20	1/983	1/1068	1/1140	1/1200	1/1295	1/1527
25	1/870	1/946	1/1009	1/1062	1/1147	1/1352
30	1/576	1/626	1/668	1/703	1/759	1/895
31	1/500	1/543	1/580	1/610	1/658	1/776
32	1/424	1/461	1/492	1/518	1/559	1/659
33	1/352	1/383	1/409	1/430	1/464	1/547
34	1/287	1/312	1/333	1/350	1/378	1/446
35	1/229	1/249	1/266	1/280	1/302	1/356
36	1/180	1/196	1/209	1/220	1/238	1/280
37	1/140	1/152	1/163	1/171	1/185	1/218
38	1/108	1/117	1/125	1/131	1/142	1/167
39	1/82	1/89	1/95	1/100	1/108	1/128
40	1/62	1/68	1/72	1/76	1/82	1/97
41	1/47	1/51	1/54	1/57	1/62	1/73
42	1/35	1/38	1/41	1/43	1/46	1/55
43	1/26	1/29	1/30	1/32	1/35	1/41
44	1/20	1/21	1/23	1/24	1/26	1/30
45	1/15	1/16	1/17	1/18	1/19	1/23

Tabla 54. Tomada del artículo *Maternal age and gestation specific risk for trisomy 21*<sup>129</sup>

De los 27 casos de SD que fueron incluidos en el estudio, en 24 de ellos se realizó prueba invasiva por índice de riesgo alto por lo que fueron diagnosticados prenatalmente y en 3 de ellos la confirmación fue postnatal. Dentro de éstos últimos, dos de ellos presentaban un índice de riesgo alto, por lo que si no hubiese sido por el rechazo parental a la realización de una prueba invasiva, su diagnóstico también hubiese sido antes del nacimiento, quedando solamente uno de ellos para confirmación postnatal con un índice de riesgo menor a 1/1.000, correspondiendo a un caso de SD en mosaico del 30% de la población celular y que fue diagnosticado 2 años después del nacimiento.

Clasificando la población de estudio según el riesgo, obtuvimos que el grupo de alto riesgo, constituido por los pacientes con un riesgo estimado para la trisomía 21 mayor a 1/100, fue un 2% del total de la población, y dentro de este grupo estaban presentes el 81% de los SD. En el grupo de pacientes de bajo riesgo, aquel donde el riesgo estimado de trisomía 21 es menor a 1/1.000, estaban el 84% del total y sólo contenía el 4% de los SD. El grupo de riesgo intermedio, aquellos con riesgo menor a 1/101 y mayor a 1/1.000, estaba constituido por el 14% de la población y el 15 % de los SD. Los porcentajes poblacionales dentro de cada grupo, tanto de fetos euploides como de SD, presentaron un comportamiento bastante similar a la población de los 75.821 fetos que valoró Nicolaides<sup>47</sup> en su estudio de 2005. Su grupo de alto riesgo estaba constituido por el 2,5% del total de la población y el 81,5% de los SD, el grupo de bajo riesgo por el 80% y el 4%, respectivamente, y el grupo de riesgo intermedio por el 17,5% y el 14,5%.

Esto habla de la idoneidad de nuestra población y de la importancia de la determinación de los puntos de corte, de forma que el punto de corte que marca la población de alto riesgo en el primer trimestre identifique una proporción significativa de SD (81%) con un número pequeño de falsos positivos (inferior al 2%). Por otra parte el grupo de gestantes de bajo riesgo en las que no se va a realizar más valoración ecográfica debería ser de un tamaño suficiente para minimizar el número de gestantes que requieran valoración de los marcadores secundarios (84% de la población). El grupo intermedio debería identificar la mayoría de los SD que se escapan del grupo de alto riesgo, tras la valoración de los marcadores secundarios (15% de la población de SD) con un número limitado de pacientes a las que se ofrece amniocentesis.

En el análisis de la TD de cada marcador bioquímico y ecográfico por sí sólo hay resultados que mencionar. Los datos agregados muestran que la PAPPa <0,45 MoM es el único marcador que ha resultado ser útil para discriminar entre fetos euploides y fetos con SD, con una sensibilidad aproximada del 70% (66,7%). Mientras que el otro marcador bioquímico, la  $\beta$ -hCG, tiene una baja TD, en torno al 20% (22%). El estudio FASTER<sup>23</sup> presenta resultados similares a los obtenidos en este estudio tanto en el valor medio de cada marcador bioquímico como en la TD aislada de cada uno de

ellos. Tabla 1. En este estudio mencionado, el valor medio a las 11 semanas de la  $\beta$ -hCG en los fetos con SD fue de 2,08 MoM y el de la PAPP-A 0,31 MoM, con una TD del 22% y del 51 % respectivamente.

<b>Tabla 1. Múltiplo de la Mediana (MoM) Valores del primer trimestre de marcadores en embarazos afectados por SD y TD para una TFP del 5%.</b>			
<b>Marcador</b>	<b>N° de semanas de gestación</b>		
	11	12	13
	Valor medio MoM		
<b>TN</b>			
Estimado	2,13	1,91	1,71
Observado (IC95%)	2,14 (1,58-2,91)	2,26 (1,80-2,84)	1,43 (1,06-1,95)
<b>PAPP-A</b>			
Estimado	0,42	0,47	0,53
Observado (IC95%)	0,31 (0,18-0,52)	0,46 (0,36-0,59)	0,74 (0,51-1,08)
<b>f<math>\beta</math>hCG</b>			
Estimado	1,89	2,05	2,23
Observado (IC95%)	2,08 (1,16-3,70)	1,79 (1,21-2,66)	2,42 (1,52-3,85)
	Tasa detección estimada (porcentaje)		
TN	63	60	55
PAPP-A	51	44	37
f $\beta$ hCG	22	25	29

Tabla 1. Tomada del estudio Faster<sup>23</sup>

En nuestro estudio el valor medio de la  $\beta$ -hCG en los fetos con trisomía 21 fue de 1,84 MoM y el valor medio de PAPP-A fue de 0,32 MoM. Obtuvimos cifras bastante similares a las publicadas en estudios anteriores que analizaban valores medios de los marcadores bioquímicos en las distintas semanas en fetos con SD. Tabla 55 y Tabla 56. Nuestros resultados ponen de manifiesto que la PAPP-A es el marcador bioquímico que de forma aislada contribuye más al diagnóstico del SD.



Tabla 55. MoM de la  $\beta$ -hCG en fetos con SD publicados en diversos estudios

	Nº de casos	Mediana MoM	Edad gestacional
Spencer <sup>130</sup>	13	1,85	10
Ozturk <sup>131</sup>	9	1,62	10
Spencer <sup>132</sup>	22	1,72	11
Forest <sup>133</sup>	18	1,92	9
Brizot <sup>134</sup>	41	2,00	11
Berry <sup>135</sup>	54	1,99	11

Tabla 56. MoM de la PAPP-A en fetos con SD publicados en diversos estudios

	Nº de casos	Mediana MoM	Edad gestacional
Hurley <sup>136</sup>	7	0,33	10
Bersinger <sup>137</sup>	20	0,47	11
Krantz <sup>138</sup>	22	0,41	11
Haddow <sup>139</sup>	48	0,41	11
Macintosh <sup>140</sup>	14	0,34	10
Brambati <sup>141</sup>	13	0,31	11

Tomadas y modificadas de Spencer, Souter V, Tul N, Snijder R, Nicolaides K. A screening program for trisomy 21 at 10–14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free  $\beta$ -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13:231–237.<sup>142</sup>

Esta clara mejoría respecto a la PAPP-A se puede ver también incrementada porque el momento de la extracción de la analítica en nuestra población fue entre la semana 9 y 10 de gestación para obtener un mayor rendimiento del cribado, ya que está demostrado que los resultados son mejores a la semana 9 o 10 que a la 13 debido a que la diferencia de la PAPP-A entre embarazos trisómicos y euploides es mayor en los embarazos a edad más temprana. A pesar de que la diferencia entre la fracción libre de la  $\beta$ -hCG entre fetos euploides y afectados es mayor a medida que avanza la gestación, la magnitud de la diferencia es menor que el de la relación opuesta de la PAPP-A. Otro factor importante en el cribado bioquímico para una mayor precisión en los resultados, es la necesidad de hacer ajustes para los reactivos y las máquinas utilizadas para la medición de la  $\beta$ -hCG y de la PAPP-A. En nuestro centro, para monitorizar la evolución del programa de cribado, cada 6 meses se valoran las TFP intentando siempre mantenerlas por debajo del 5%, cambiando las medianas cuando ha sido necesario según los resultados facilitados por el Servicio de Bioquímica, para adecuarlas a nuestra propia población.

El grosor medio de la TN en fetos con SD fue de 1,57 mm y en fetos euploides de 1,6 mm. El hecho de que la TN no haya sido significativamente mayor en los fetos con SD puede ser explicado por la exclusión de los fetos con SD con TN muy amplias del cribado, primeramente porque fueron sometidos a pruebas invasivas directamente sin realizar cribado previo y en segundo lugar porque el programa informático PRISCA no admite valores muy amplios de la misma. La TN más amplia registrada entre todos

los fetos incluidos dentro del estudio es de 4,5 mm. El hecho de que TN mayores a este valor no pudieran ser incluidas dentro del programa informático no parece ser una limitación para este estudio. Los fetos con TN muy amplias obtendrían un riesgo alto con el cribado combinado pasando directamente a la realización de una prueba invasiva para el diagnóstico cromosómico, por lo que la valoración de los marcadores menores en este grupo de pacientes carece de sentido. Dentro de este grupo con TN amplias están los fetos con higromas quísticos que quedaron excluidos del estudio. El hecho de que estos casos extremos no fueran incluidos no afectó negativamente al objetivo de este estudio, puesto que la detección de estos fetos con TN muy amplias hubiese sido a través del cribado combinado y por lo tanto no hubiesen contribuido a aumentar los casos de SD con riesgo intermedio que pudieran ser detectados por la combinación del cribado combinado y la valoración de los marcadores ecográficos menores.

En nuestro centro hospitalario, en la misma visita donde la paciente acudía a la realización de la ecografía, en la mayoría de los casos en la semana 12, se realizaba la ecografía del primer trimestre, la valoración de los marcadores secundarios y el cálculo de riesgo de SD. De este modo se consigue maximizar la satisfacción de los pacientes mediante la reducción del número de visitas al centro hospitalario con la disminución en gastos de viajes, ansiedad y estrés que puede generarle el absentismo laboral. En el contexto de la detección prenatal de anomalías cromosómicas, la integración de la estimación del riesgo en una única visita con el clínico parece ser aceptable para las mujeres, y al mismo tiempo se consigue una máxima utilización de los recursos hospitalarios. Por otro lado, el hecho de conocer por parte del ecografista el resultado del cribado combinado en el momento de la valoración ecográfica de los marcadores secundarios merece una pequeña reflexión. A pesar de ser estrictos en el cumplimiento de la metodología establecida para el estudio ecográfico de cada marcador, si el clínico conoce de antemano el resultado del cribado podría estar sesgado a la hora de la valoración de los mismos. Los resultados mostrados de este estudio son bastante similares a los publicados, por lo que parece ser que la valoración del HN, del DV y de la RT fueron llevados a cabo debidamente.

## HUESO NASAL

Los datos publicados indican que la ausencia del HN está fuertemente asociada con la trisomía 21: primero, los estudios antropomórficos han demostrado que en la vida postnatal la profundidad de la raíz nasal es anormalmente baja en aproximadamente el 50% de los individuos afectados de SD; segundo, estudios de rayos X en fetos abortados con trisomía 21 han concluido que la prevalencia de HN ausente es del 60%; tercero, estudios ecográficos en el primer trimestre han demostrado HN ausente en aproximadamente el 65% de los fetos con trisomía 21 y en sólo el 1% de los fetos normales, y cuarto, estudios ecográficos en el segundo trimestre han demostrado ausencia o hipoplasia del HN en aproximadamente el 60% de los fetos con trisomía 21 y en sólo el 1% de los fetos normales. Debido a que la osificación del HN no se inicia hasta las 11 semanas de gestación, usar el HN como un marcador en la detección de trisomía 21 antes de esta edad gestacional no es apropiado ya que puede aumentar la TFP. La formación y la experiencia necesaria para la valoración ecográfica del HN, especialmente en el primer trimestre, es de una gran importancia. Esto pone de relieve la necesidad de una buena formación y un buen control de calidad. Después de una adecuada formación y el uso de la técnica adecuada, la evaluación mejora la TD sin prolongar significativamente el tiempo requerido para el estudio ecográfico<sup>63</sup>.

El HN fue valorado en el 84% de las pacientes. Desglosando el porcentaje por año, vemos que en el primer periodo de estudio, la fase donde se empezó a implantar este marcador en la ecografía del primer trimestre, se evaluó en el 75% de las embarazadas, y a partir de 2009 donde ya el HN era un marcador de rutina en la sistemática de la ecografía de las 12 semanas, se valoró en el 93% de las pacientes con riesgo alto o intermedio. Encontramos que estuvo ausente en el 45% de los fetos con trisomía 21 y en el 1,4% de los fetos cromosómicamente normales por lo que queda demostrada una clara asociación entre ausencia de HN y trisomía 21. Teníamos relativamente pocos casos de SD disponibles para el análisis del HN, que se refleja en un IC del 95% relativamente amplio para la tasa de detección. La prevalencia encontrada por los diferentes autores del HN ausente queda reflejada en la Tabla 10. Quizás la prevalencia de HN ausente en fetos con SD encontrada en nuestro estudio es

algo más baja que la encontrada por varios de otros autores (Cicero<sup>59</sup> et al. 2003 un 72,9%, Cicero<sup>71</sup> et al. 2004 un 68,8%) pudiendo ser justificado por la diferencia numérica de los casos afectos de SD entre ellos y nuestro estudio. En nuestra muestra el HN fue valorado en 20 fetos con trisomía 21 y en 1.315 fetos euploides. De hecho, las TD más bajas, se encuentran en estudios donde el número de trisomía 21 es escaso (Wong<sup>70</sup> en al, Otano<sup>65</sup>). Haciendo el análisis de la tasa de sensibilidad y de especificidad para detectar trisomía 21 mediante el estudio ecográfico del HN, obtuvimos que es un marcador muy específico, 98,6%, con un IC del 95% estrecho, bastante similar a lo publicado por diversos autores, por lo que podemos afirmar que el HN es un marcador útil por su especificidad y por su alto valor predictivo negativo, pudiendo contribuir a disminuir de este modo la tasa de falsos positivos.

Tabla 10: Estudios sobre la prevalencia del HN en fetos con T 21 en el primer trimestre			
Autor	Examen satisfactorio	Ausencia de HN	
		Normal (n) (%)	Trisomía 21 (n) (%)
Cicero <sup>59</sup>	701/701 (100%)	3/603(0,5%)	43/59(72,9%)
Otano <sup>65</sup>	183/194 (94,3%)	1/175(0,6%)	3/5 (60%)
Zoppi <sup>66</sup>	5525/5532 (99,8%)	7/3463 (0,2%)	19/21 (70%)
Orlandi <sup>67</sup>	1027/1089 (94,3%)	10/1000 (1%)	10/15 (66,7%)
Viora <sup>68</sup>	1752/1906 (91,9%)	24/1733 (1,4%)	8/10 (80%)
Senat <sup>69</sup>	956/1040 (91,9%)	4/944 (0,4%)	3/4 (75%)
Wong <sup>70</sup>	119/143 (83,2%)	1/114 (0,9%)	2/3 (66,7%)
Cicero <sup>64</sup>	3788/3829 (98,9%)	93/3358 (2,8%)	162/242 (67%)
Cicero <sup>71</sup>	5851/5818 (98,9%)	129/5223 (2,5%)	229/333 (68,8%)

Tabla 10. Tomada y modificada del artículo *Nasal bone assessment in prenatal screening for trisomy 21. Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:1219-30.<sup>7</sup>

## DUCTUS VENOSO

El DV fue valorado en el 74% de las pacientes, siendo estudiado en el 93% de los casos a partir de 2009. Fue evaluado en 19 fetos con SD y en 1.134 fetos normales. Encontramos una *onda a* ausente o reversa en el 68,4% de los fetos con trisomía 21 y en el 1,9% de los cromosómicamente normales. La evaluación del flujo sanguíneo del DV puede ser un marcador útil para reducir la tasa de falsos positivos del cribado. La prevalencia de *onda a* patológica en los fetos con SD es similar a la encontrada por

diferentes autores, Tabla 12, siendo nuestra prevalencia en fetos cromosómicamente normales menor a lo esperado según la literatura. Al ser la población incluida dentro del estudio de bajo riesgo, y al ser excluidos del estudio los higromas quísticos, la baja incidencia de *onda a* patológica en fetos cromosómicamente normales puede ser justificado por el índice bajo de alteraciones cardíacas, las cuales son más frecuentes en fetos con TN muy amplias<sup>92</sup>. Por otro lado, la obtención de una correcta morfología de onda de velocidad del DV requiere de una experiencia ecográfica amplia. Para la visualización correcta de la onda se precisa ajustar el filtro de pared a la menor frecuencia, tener conocimientos para utilizar el Doppler color y pulsado, haciendo todo esto que el DV sea un marcador de difícil valoración. Por otro lado, el hecho de conocer por parte del ecografista en el momento de la valoración del DV el resultado del cribado, puede ser causante de llevar a cabo la valoración ecográfica de los marcadores con una metodología de medición más estricta, y obteniendo así tasas de resultados del DV más precisas.

En 2001 Antolin<sup>85</sup> et al. mediante un estudio prospectivo observacional que contaba con una población de 1.371, entre ellos 9 casos de trisomía 21, encontró que la onda de velocidad de flujo del DV estaba presente en el 65% de los casos de trisomía 21. La sensibilidad para detectar esta alteración cromosómica era del 65% con una especificidad del 95,7%, y cuando combinaba DV con TN, dicha especificidad aumentaba al 99,3%, por lo que concluyó que era un marcador muy específico, de gran utilidad como uso de segunda línea. Datos similares obtenemos en nuestro estudio, sensibilidad del 68,4%, con una especificidad del 98,1%, por lo que su uso es de gran valor para disminuir la TFP.

**Tabla 12:** Resumen de estudios que reportan la incidencia de anomalía del DV en fetos euploides, trisomía 21, 18 y 13 en el primer trimestre

	<i>N</i>	<i>Normal</i>	<i>Trisomía 21</i>	<i>Trisomía 18</i>	<i>Trisomía 13</i>	<i>Síndrome de Turner</i>
Matiaset <i>al.</i> <sup>84</sup>	486	13/423 (3,1)	35/38 (92,1)	12/12 (100)	5/7 (71,4)	2/3 (66,7)
Antolinet <i>al.</i> <sup>85</sup>	924	39/911 (4,3)	5/7 (71,4)	3/3 (100)	-	1/1 (100)
Murta <i>et al.</i> <sup>86</sup>	372	7/343 (2,0)	18/18 (100)	1/1 (100)	2/2 (100)	2/2 (100)
Zoppiet <i>al.</i> <sup>87</sup>	325	38/292 (13,0)	14/20 (70,0)	6/7 (85,7)	1/1 (100)	1/3 (33,3)
Borrell <i>et al.</i> <sup>88</sup>	3382	162/3249 (5,0)	36/48 (75,0)	-	-	-
Toyama <i>et al.</i> <sup>89</sup>	1097	69/1075 (6,4)	5/7 (71,4)	3/5 (60,0)	1/1 (100)	4/4 (100)
Prefumoet <i>al.</i> <sup>90</sup>	572	26/497 (5,2)	18/47 (38,3)	-	-	-
<b>Total</b>	<b>7158</b>	<b>354/6790 (5,2)</b>	<b>131/185 (70,8)</b>	<b>25/28 (89,3)</b>	<b>9/11 (81,8)</b>	<b>10/13 (76,9)</b>

Tabla 12. Tomada y modificada del artículo *Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11–13 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 2009; 33: 512–517*<sup>91</sup>.

## REGURGITACIÓN TRICUSPÍDEA.

Este marcador empezó a evaluarse a partir de 2009, obteniéndose una valoración del flujo tricuspídeo en el 70% de las embarazadas, siendo medida solamente en dos de los fetos con SD. Los datos obtenidos deben interpretarse con cautela ya que el número de sujetos afectados de trisomía 21 donde se valoró la RT es bastante pequeño. En nuestra población se observó que el 33% de los SD y el 2% de los fetos euploides presentaron una RT significativa. Como todo estudio ecográfico precisa una fase de implantación y validación del mismo. El proceso de formación implica tanto exámenes prácticos y teóricos en los que el ecografista debe demostrar su capacidad para identificar la anatomía normal del corazón, la obtención de cortes de cuatro cámaras, tractos de salida, cortes transversales del ductus arterial y del arco aórtico, y para utilizar el Doppler color y pulsado en la evaluación del corazón fetal. En la actualidad hay un número limitado de ecografistas competentes en estas técnicas.

Falcon<sup>102</sup> en 2006, publicó que la RT fue significativa en el 4,4% de los fetos normales y en el 67,5% de los fetos con SD. Su población a estudio fue 1.557 fetos de bajo riesgo.

Un estudio realizado por cardiólogos fetales experimentados<sup>100</sup>, demostró presencia de RT en el 8,5% de los 458 fetos cromosómicamente normales y en el 65,1% de los fetos con trisomía 21. No era un estudio de cribado de población no seleccionada, sino gestantes con una alta prevalencia de TN aumentadas. La mediana de la TN en esta población fue de 2,8 mm.

Kagan<sup>103</sup> en 2009 encontró RT significativa en el 55,7% de los fetos con T21 y en el 0,9% de los fetos euploides. Su población de estudio fue 19.614 embarazadas con gestación única de bajo riesgo.

Hay un riesgo teórico de daño térmico al feto por la utilización del Doppler color y Doppler pulsado. Sin embargo, tal riesgo teórico sólo es probado por ecografía transvaginal antes de las 10 semanas de gestación, y en cualquier caso no hay evidencia del daño posterior a estas semanas<sup>143</sup>. En nuestro estudio se llevaron a cabo las ecografías, casi en el 95% de los casos, por vía transvaginal y abdominal y en todos después de la semana 11.

#### INCLUSIÓN DE LOS MARCADORES MENORES EN EL CRIBADO COMBINADO PARA LA ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE SD

En este estudio ha quedado demostrado que no hay diferencias significativas en los valores de la mediana de la  $\beta$ -hCG y de la PAPP-A de las gestantes con y sin RT significativa, ausencia o presencia de HN y *onda a* ausente o presente del DV. De este modo se puede afirmar que en nuestra población estos marcadores ecográficos de segunda línea también se comportan como marcadores independientes, por lo que la valoración del HN, el examen Doppler del flujo tricuspídeo, y la morfología de onda del DV, pueden ser incorporados de rutina en la estimación del riesgo llevada a cabo con la combinación de la edad materna, TN fetal y los marcadores bioquímicos del primer trimestre.

Estudios anteriores han demostrado que la incorporación de los marcadores ecográficos del primer trimestre, es decir el HN<sup>82</sup>, el DV<sup>91</sup> y la RT<sup>103</sup>, en la estrategia de estimación del riesgo de SD en el primer trimestre, mejora la TD y reduce la TFP. En nuestro estudio incluyendo la valoración del DV en las pacientes con riesgo intermedio, tras haber sido aplicado en una primera fase el cribado combinado, obtuvimos una TD de trisomía 21 del 96% para una TFP del 1,9%. Si teníamos en cuenta el resultado del HN los resultados fueron del 92% y del 1,9%, respectivamente. No pudimos valorar la contribución de la RT para la estimación del cálculo de riesgo por no haber sido estudiado el flujo tricuspídeo en ningún caso de SD con riesgo intermedio.

Los resultados de este estudio se han comparado con estudios publicados previamente. Tabla 57. Como se muestra, con la inclusión de los marcadores secundarios dentro de una estrategia de cribado contingente en nuestra población, hemos logrado una aceptable TD y una disminución importante de falsos positivos al añadir la valoración de los marcadores secundarios, con resultados bastantes similares a los publicados. Nuestros datos apoyarían el argumento a favor de la inclusión de la evaluación del HN y del DV como marcadores ecográficos adicionales, siempre y cuando los ecografistas que evalúan ambos marcadores tengan una capacitación adecuada.

Referencia	Marcador ecográfico	TD 21 (%)	TFP (%)
Cicero 2003 <sup>64</sup>	HN	97,1	5
Kagan 2009 <sup>144</sup>	HN	91	2,5
Borrell 2005 <sup>88</sup>	DV	92	5
Maiz 2009 <sup>91</sup>	DV	96	3
Nicolaidis 2005 <sup>47</sup>	DV	94,2	2,7
	HN	92	2,1
Nuestro estudio	DV	96	1,9
	HN	92	1,9

Tabla 57. Resumen de estudios que incluyen el HN y el DV en la estimación del riesgo de SD.

La actitud que prevaleció en nuestro centro fue proporcionar a los padres una evaluación precisa e individualizada del riesgo de trisomía 21. Se les hacía saber el



índice de riesgo numérico después de haber sido aplicado el cribado combinado y en casos seleccionados se les informaba de la valoración de cada marcador, informándoles del significado que tenía el presentar el marcador positivo o negativo, que sería pasar al grupo de alto riesgo o bajo riesgo respectivamente. De éste modo se les permitía decidir por sí mismos en favor o en contra de las pruebas invasivas. El porcentaje de las mujeres de decidir a favor de una prueba invasiva depende principalmente de su riesgo<sup>106</sup>. Sin embargo un efecto psicológico negativo del cribado contingente puede ser la confusión que puede surgir en la paciente el tener dos diferentes estimaciones de riesgo en el mismo embarazo. Por lo tanto, las mujeres pueden ser propensas a preocuparse del riesgo más alto, eligiendo así someterse a un procedimiento de diagnóstico de todos modos.

El 66,8% de las pacientes con un riesgo  $>1/100$  realizó prueba invasiva. Dentro del grupo de las pacientes con índice de riesgo  $>1/270$ , el 61,7% se sometieron a ellas. El 23,6% de los pacientes con riesgo menor a  $1/100$  realizó amniocentesis o muestreo de vellosidades coriales y el 12,7% de las pacientes con riesgo menor a  $1/270$ . De éstos datos porcentuales podemos ver, como bien es sabido, que la tasa de pruebas invasivas aumenta exponencialmente con el índice de riesgo estimado<sup>106</sup>, realizándose en nuestro caso en el 70% de las pacientes con riesgo mayor a  $1/100$  y en el 12% con riesgo inferior a  $1/270$ . El porcentaje de pruebas invasivas realizadas dentro del grupo de pacientes con riesgo mayor a  $1/100$  y con riesgo mayor a  $1/270$ , 66,8% y 61,7% respectivamente, es bastante similar, por lo que las mujeres con riesgo intermedio comprendido entre  $1/101$ - $1/270$ , presentan una cierta tendencia a preferir prueba invasiva, a pesar de presentar los marcadores menores negativos y obtener un nuevo índice de riesgo inferior al recalcularlo teniendo en cuenta éstos. Como hemos dicho anteriormente, el obtener dos valores estimados de riesgo de SD, les puede llevar a confusión y actuar en consecuencia al mayor índice de riesgo obtenido. Éste hecho ha sido constatado por un reciente trabajo realizado en Cataluña<sup>145</sup>; ellos defienden que en las sociedades urbanas del sur de Europa e Israel es peor el nacimiento de un hijo con discapacidad que la pérdida de un feto normal intentando diagnosticar una enfermedad, de modo que hasta el 64% de las pacientes con riesgos intermedios, no están interesadas en la realización de marcadores ecográficos menores y optan por la amniocentesis, pero quizás esta estrategia contingente fuese mejor aceptada en una sociedad con menor tasa

de pruebas invasivas. Se está totalmente de acuerdo con esta apreciación, pero son muchas las pruebas invasivas que se realizan por ansiedad materna en riesgos inferiores a 1/270 y muy probablemente, la realización de los marcadores menores en estos riesgos, pueda disminuir la ansiedad de las pacientes y su opción personal a realizarse una prueba invasiva.

Si las pacientes hubiesen tomado la decisión de someterse a la realización de una prueba invasiva según la nueva estimación del riesgo de trisomía 21, obtenida tras el resultado de la valoración del HN o del DV, hipotéticamente se hubiesen disminuido las pruebas invasivas a la mitad, sin afectar negativamente a la tasa de detección de SD. En la práctica no conseguimos tal disminución, puesto que en periodos de tiempo de este estudio a la paciente no se le estuvo informando del resultado de los marcadores, puesto que para poner en marcha esta estrategia de cribado se requirió previamente de estudios de calidad interna para demostrar la validez de los mismos.

Poner en marcha un cribado contingente ecográfico supone disponer de personal altamente cualificado y que disponga de ecógrafos de alta gama, así como del tiempo suficiente por paciente para realizarlo con todas las garantías. Para que la valoración de estos marcadores sea aplicable es necesario entrenamiento, experiencia y un seguimiento estrecho de los resultados desde una perspectiva de calidad.

## PERSPECTIVA ECONÓMICA

Por lo que respecta al tema económico, cualquier tipo de cribado para SD es costo-efectivo. Se ha calculado que los cuidados de salud que precisa un niño con SD entre los 0-4 años es entre 12-13 veces los que producen los niños de la misma edad sin esta cromosomopatía, pero si esta trisomía se acompaña de cardiopatía, los costes anteriores se pueden incrementar entre 5-7 veces<sup>146</sup>.

Los resultados de este estudio sugieren que la realización de un cribado contingente ecográfico es costo-efectivo con respecto al cribado combinado habitual. El cribado contingente ecográfico mantiene la TD de SD, reduciendo la TFP de modo significativo y modificando el coste a la baja por la reducción en la realización de las pruebas invasivas.

La reducción de las pruebas invasivas no solo conlleva una reducción de los costes económicos directos que se han contemplado en el estudio, sino también una reducción importante en los costes indirectos como por ejemplo la baja laboral materna durante al menos 48 horas tras la realización de la prueba invasiva, las pérdidas de trabajo ocasionadas por la consulta con genética a la que suelen acudir ambos progenitores, o los costes económicos del desplazamiento a la consulta de genética o al hospital el día de la realización de la prueba invasiva, que también suele producir una pérdida de la jornada laboral, al menos parcial de su pareja. Dentro del ahorro de costes intangibles estarían la tranquilidad que puede suponer a unos padres bien informados, cuyo riesgo ha sido intermedio, el conocer que los marcadores ecográficos han sido negativos y que por tanto la probabilidad arrojada por el programa informático se ha modificado de forma muy favorable hasta colocarse por encima de 1/1.000.

Un tema de capital importancia es la posibilidad de pérdida de fetos euploides, de modo que algunos autores<sup>147</sup> han opinado que debe primar la seguridad frente a la razón costo-efectividad, dándose la paradoja en algunos estudios, de que el cribado más costo efectivo es a la vez el que produciría un mayor número de pérdidas fetales<sup>148</sup>. Este hecho es además altamente valorado por la población femenina española que preferiría un cribado con la menor tasa de falsos positivos y con la menor tasa de pérdidas fetales, dando menos valor a cuándo se completa el cribado, prefiriendo un cribado como el secuencial, si la tasa de falsos positivos es menor<sup>11</sup>. En este sentido el cribado contingente ecográfico presenta mejores resultados que el cribado combinado, mejorando incluso en este estudio, a las tasas de falsos positivos de los cribados completados en el segundo trimestre (secuencial, integrado y contingente), con una tasa de detección excelente.

Otro hecho que apoya el uso del cribado contingente ecográfico es que es posible realizarlo en un solo paso, como se ha dicho anteriormente, de modo que en una única consulta se completa el cribado y se decide la necesidad de prueba invasiva, y esto también supone un abaratamiento del coste directo que supone no precisar una consulta para informar del resultado del cribado cuando este se completa en el segundo trimestre y de los costes indirectos que suponen pérdidas de trabajo, desplazamientos innecesarios, etc. para la paciente que debe completar su cribado en el segundo trimestre. Además, probablemente un cribado de mayor complejidad lleva a un menor cumplimiento del total del programa por parte de las pacientes, con lo que su detección también caería.

En los estudios de costo-efectividad recomiendan considerar el costo de la interrupción de la gestación tras el diagnóstico de SD como un costo que debe sumarse al producido por el cribado, así como el que produciría la atención a la pérdidas fetales producidas por las pruebas invasivas, y también consideran que las interrupciones espontáneas de los SD producidas en las estrategias que se completan en el segundo trimestre contabilizarían como costes negativos, cuando se calcula el costo total para comparar distintos cribados<sup>111-115</sup>. En este estudio se ha considerado correcto no tener en cuenta estos costos, ya que si se tienen en cuenta los anteriores, también se debería contabilizar la asistencia al embarazo y parto cuando la gestación sigue adelante, porque el gasto no termina cuando se terminan las actuaciones relacionadas con el cribado, pudiéndose dar la perversa circunstancia de que al ser más barata la asistencia a un aborto que a un embarazo y parto, a mayores pérdidas producidas por el cribado, mejor razón de coste efectividad, y además, las interrupciones espontáneas también acarrear un gasto, ya que la mujer acudiría por este motivo demandando asistencia sanitaria.

En la última década, el cribado prenatal del SD se ha vuelto mucho más complicado a medida que hay un esfuerzo generalizado por mejorar la TD y disminuir la TFP. Estos avances en la investigación van de la mano con el deseo de las mujeres de tener una detección cada vez más temprana con sus beneficios concomitantes tales como asegurar lo más precozmente posible que todo va bien para su tranquilidad y resultar lo menos traumático psicológicamente cuando el resultado sea desfavorable. Con todas las opciones de cribado, no hay que perder de vista el hecho que tales

estrategias complejas necesitan de una cuidadosa evaluación. Algunos efectos psicológicos adversos son el miedo a descubrir un feto afecto de alguna cromosomopatía y la preocupación por las posibles complicaciones de las intervenciones diagnósticas, en particular la pérdida de un feto normal relacionada con el procedimiento invasivo. La mayoría de los padres están ansiosos cuando reciben un resultado del cribado positivo, tal vez porque no entienden completamente que los resultados positivos se asocian más con un resultado normal. Aunque el malestar se reduce cuando un embarazo con cribado positivo es confirmado por un procedimiento invasivo, un poco de ansiedad relacionada con la tasa de falsos negativos de las pruebas puede persistir. Por otro lado, los resultados normales pueden tener beneficios psicológicos para los padres, sentirse seguros.

La desventaja potencial del diagnóstico prenatal en el primer trimestre es que la evaluación precoz del riesgo identifica también a aquellos embarazos cromosómicamente anormales que están destinados a abortar. Aproximadamente el 30% de los fetos con trisomía 21 mueren entre la 12 semana y a término<sup>129</sup>.

Todo cribado conlleva la realización posterior de una prueba invasiva para el diagnóstico definitivo del cariotipo fetal, y como es demostrado en la práctica clínica estas pruebas presentan un pequeño riesgo de pérdida de la gestación. Por lo tanto, en los últimos años ha sido objeto de investigación, el desarrollo de una prueba no invasiva, rápida y segura para el diagnóstico prenatal. Los ácidos nucleicos de las células libres fetales son abundantes en la circulación materna y sólo presentes en el embarazo actual. Por lo tanto, han demostrado tener gran potencial para su uso en el diagnóstico prenatal. El análisis de ADN de las células libres fetales en la sangre materna puede detectar más del 99% de los casos de trisomía 21 para una TFP de alrededor de 0,1%<sup>149,150</sup>. Las limitaciones de la prueba son cuando la fracción fetal está por debajo del mínimo exigible de ADN fetal para diferenciar los embarazos trisómicos de los disómicos y el coste económico de la prueba. Se ha demostrado que hasta en un 4% de los casos hay una baja fracción fetal<sup>151</sup>. El problema de la baja fracción fetal es imposible de superar actualmente con las técnicas de diagnóstico prenatal no invasivo

disponibles. La fracción fetal aumenta con la masa placentaria y está inversamente relacionada con el peso materno. La causa principal de la baja fracción es la obesidad<sup>153</sup>.

La TD y TFP documentadas son superiores incluso al mejor de los cribados actualmente existentes. Por consiguiente, cabría pensar que en los próximos años pudiese existir un uso generalizado en la práctica clínica del análisis del ADN de células libres fetales en sangre materna, como método de cribado de primera línea. Aun así hay que tener en cuenta que la sensibilidad y la especificidad del estudio genético en sangre materna no es del 100% y por lo tanto no debe ser considerada una prueba de diagnóstico que reemplace a las pruebas invasivas en los embarazos de alto riesgo. Es una nueva prueba de cribado que identifica un grupo de alto riesgo que requieren una investigación adicional posterior con pruebas invasivas.

De igual modo, la ecografía del primer trimestre debe seguir realizándose ya que aporta una serie de ventajas como datar la gestación, detección de muchos defectos estructurales fetales, y el potencial para la prevención de una amplia gama de complicaciones en el embarazo, como puede ser la presencia de un parto prematuro o la preeclampsia<sup>153</sup>. De igual modo el uso de los marcadores secundarios dan información adicional, como puede ser el estudio del DV que es útil para el cribado de defectos cardíacos.

El principal inconveniente de esta prueba genética no invasiva es su coste, ningún sistema público de salud lo va a incluir como método de cribado universal por ahora. Por esto puede tener más sentido utilizar el análisis del ADN de células libres fetales en sangre materna de forma contingente aprovechando la experiencia acumulada con los marcadores menores y ya que la ecografía, como he dicho anteriormente, va a seguir realizándose.

Recientemente, Nicolaides ha publicado un estudio planteando una nueva estrategia de cribado contingente con el uso del estudio de ADN de células libres fetales en sangre materna. Su objetivo era definir un punto de corte con las correspondientes

TD y TFP para el cribado de la trisomía 21, combinando edad materna y biomarcadores del primer trimestre con el fin de determinar qué mujeres debían someterse al estudio no invasivo. En un total de 86.917 fetos normales y 324 fetos con trisomía 21, se evaluó la TN y el índice de pulsatilidad del DV, y en suero materno se determinó  $\beta$ -hCG, PAPP-A, AFP y factor de crecimiento placentario (PIGF). Aplica a todos primeramente el cribado combinado, y establece como punto de corte  $>1/3.000$ , para someter a las mujeres al estudio del diagnóstico prenatal no invasivo. De entrada somete sólo a estudio invasivo aquellas que obtuvieron un riesgo con el cribado combinado  $> 1/100$ .

Los resultados demuestran que en este tipo de cribado contingente, se obtienen TD de trisomía 21 del 98%, con una tasa de pruebas invasivas a realizar  $< 0,5\%$ , ofreciendo la prueba de ADN fetal de células libres en sangre materna aproximadamente en el 36%, 21% y 11% de los casos a los que se le realiza de primera línea el cribado combinado solo, añadiendo el valor del PIGF, y con el uso del cribado combinado, PIGF y DV, respectivamente. Concluye que se puede lograr TD del 98% con una tasa de pruebas invasivas  $>0,5\%$  en la detección de la trisomía 21 en el primer trimestre al incorporar contingentemente la prueba de diagnóstico prenatal no invasivo.

## 6 CONCLUSIONES

---



## 6. CONCLUSIONES

- El cribado combinado en nuestra población presentó una tasa de detección del 96% para una tasa de falsos positivos del 5%.
- El cribado combinado realizado en una única consulta resulta factible, es bien aceptado y tiene buenos resultados.
- Nuestros resultados ponen de manifiesto que la PAPP-A es el marcador bioquímico que de forma aislada contribuye más al diagnóstico del Síndrome de Down.
- En nuestra población queda demostrada la asociación del hueso nasal, ductus venoso y regurgitación tricuspídea con el Síndrome de Down. Mostraron ser marcadores útiles por su gran especificidad.
- Los marcadores menores estudiados en nuestra población se comportan como marcadores independientes de otros marcadores bioquímicos y ecográficos.
- La valoración del HN, del examen Doppler del flujo tricuspídeo, y de la morfología de onda del ductus venoso, puede ser añadida a la combinación de la translucencia nuchal y de los marcadores bioquímicos de la semana 11 a la semana 13+6 de gestación para la detección de la trisomía 21.
- En nuestra población no seleccionada de embarazadas con gestación única, el cribado contingente ecográfico, al incluir la valoración del ductus venoso presentó tasa de detección del 96%, y del 92% con el estudio del hueso nasal, para una tasa de falsos positivos del 1,9% en ambos casos.

- La inclusión de los marcadores menores dentro de la realización de un cribado contingente ecográfico del primer trimestre permite mantener la tasa de detección con una gran disminución en la tasa de falsos positivos.
- Este tipo de cribado contingente disminuye la necesidad de pruebas invasivas y por tanto el riesgo de pérdidas fetales no deseadas.
- El cribado contingente ecográfico resulta costo efectivo comparado con el cribado combinado habitual.

## 7 BIBLIOGRAFÍA

---

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wald N, Hackshaw A. Tests using multiple markers. In: Wald NJ, Leck I, editors. **Antenatal and Neonatal Screening**, 2nd edition. Oxford: Oxford University Press, 2000:23 – 57.
2. Syngelaki A, Chelemen T, Dagklis T, Allan L, Nicolaides KH. **Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11–13 weeks**. Prenat Diagn 2011; 31: 90–102.
3. Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A, McGuire A. **Antenatal screening for Down's syndrome**. J Med Screen 1997;4:181–247.
4. Tabor A, Alfirevic Z. **Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques**. Fetal Diagn Ther 2010; 27:1–7.
5. Egan JF, Benn P, Borgida AF, Rodis JF, Campbell WA, Vintzileos AM. 2000. **Efficacy of screening for fetal Down syndrome in the United States from 1974 to 1997**. Obstet Gynecol 96:979–985.
6. Gosden C, Tabor A, Leck IL et al. **Amniocentesis and chorionic villus sampling**. In: Wald N, Leck I, editors. Antenatal and Neonatal Screening, 2nd edition. Oxford: Oxford University Press, 2000:470– 516
7. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. **Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy**. BMJ. 1992;304(6831):867-
8. Snijders RL, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. **UK multicenter project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation**. Lancet 1998; 352:343-6
9. Wald NJ, Hackshaw AK. **Combining ultrasound and biochemistry in first-trimester screening for Down's syndrome**. Prenat Diagn 1997;17:821-9

10. Malone FD, D'Alton ME. **First-trimester sonographic screening for Down syndrome.** *Obstet Gynecol* 2003;102:1066-79.
11. Nicolaides KH **Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks.** *Prenat Diagn* 2011; **31**: 7–15.
12. Hecht CA, Hook EB. 1994. **The imprecision in rates of Down syndrome by 1-year maternal age intervals: a critical analysis of rates used in biochemical screening.** *Prenat Diagn* **14**: 729–738
13. Snijders RJM, Holzgreve W, Cuckle H, Nicolaides KH. 1994. **Maternal agespecific risks for trisomies at 9–14 weeks' gestation.** *Prenat Diagn* **14**: 543–552
14. Snijders RJM, Sebire NJ, Cuckle H, Nicolaides KH. 1995. **Maternal age and gestational age-specific risks for chromosomal defects.** *Fetal Diagn Ther* **10**: 356–367
15. Hecht CA, Hook EB. 1994. **The imprecision in rates of Down syndrome by 1-year maternal age intervals: a critical analysis of rates used in biochemical screening.** *Prenat Diagn* **14**: 729–738.
16. Mathews TJ, Hamilton BE: **Mean age of mother, 1970-2000.** *Natl Vital Stat Rep* 51:1-13, 2002
17. Langdon Down J. 1866. **Observations on an ethnic classification of idiots.** *Lond Hosp Rep* **3**: 259–262
18. Bilardo CM, Pajkrt E, de Graaf I, Mol BW, Bleker OP. **Outcome of fetuses with enlarged nuchal translucency and normal karyotype.** *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; **11**: 401–6
19. Souka AP, Snijders RJM, Novakov A, Soares W, Nicolaides KH. **Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal**

- translucency thickness at 10–14 weeks of gestation.** *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 391–40
20. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. 1992a. **Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy.** *Br Med J* **304**: 867–869.
  21. Plasencia W, Dagklis T, Sotiriadis A, Borenstein M, Nicolaides KH. 2007. **Frontomaxillary facial angle at 11 +0 to 13+ 6 weeks' gestation reproducibility of measurements.** *Ultrasound Obstet Gynecol* **29**: 18–21
  22. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. **First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS).** *Health Technol Assess.* 2003;7(11):1-77
  23. Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al. **First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome.** *New England Journal of Medicine.* 2005;353(19):2001-11
  24. Nicolaides KH. 2004. **Nuchal translucency and other first trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities.** *Am J Obstet Gynecol* 191:45–67
  25. Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. 1984.. **An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities.** *Am J Obstet Gynecol* **148**: 886–894
  26. Canick J, Knight GJ, Palomaki GE, et al. 1988. **Low second trimester maternal serum unconjugated oestriol in pregnancies with Down's syndrome.** *BJOG* **95**: 330–333.
  27. Macri JN, Kasturi RV, Krantz DA, et al. 1990. **Maternal serum Down syndrome screening: free beta protein is a more effective marker than human chorionic gonadotrophin.** *Am J Obstet Gynecol* **163**: 1248–1253

28. Brambati B, Macintosh MCM, Teisner B, *et al.* 1993. **Low maternal serum level of pregnancy associated plasma protein (PAPP-A) in the first trimester in association with abnormal fetal karyotype.** *BJOG* **100**: 324–326.
29. Aitken DA, Wallace EM, Crossley JA, *et al.* 1996. **Dimeric inhibin A as a marker for Down's syndrome in early pregnancy.** *N Engl J Med* **334**: 1231–1236
30. Neveux LM, Palomaki GE, Larivee DA, Knight GJ, Haddow JE. **Refinements in managing maternal weight adjustment for interpreting prenatal screening results.** *Prenat Diagn* 1996;16: 1115–19
31. Spencer K, Nicolaides KH. 2002. **A first trimester trisomy13/trisomy 18 risk algorithm combining fetal nuchal translucency thickness, maternal serum free b-hCG and PAPP-A.** *Prenat Diagn* 22:877–879.
32. Spencer K. 2007. **Aneuploidy screening in the first trimester.** *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 145C:18–32.
33. Aitken DA, Crossley JA, Spencer K. 2002. **Prenatal screening for neural tube defects and aneuploidy.** In: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR, editors. *Emery & Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*, Vol. 1. London: Churchill Livingstone. p 763–801
34. Spencer K. hCG and its subunits in first trimester Down syndrome screening. In Grudzinskas JG, Ward RHT, eds. *Screening for Down Syndrome in the First Trimester*. London: RCOG Press, 1997:117–31
35. Wald NJ, George L, Smith D, Densem JW, Petterson K, on behalf of the International Prenatal Screening Research Group. **Serum screening for Down's syndrome between 8 and 14 weeks of pregnancy.** *Br J Obstet Gynaecol* 1996;104:407–12
36. Kagan KO, Wright D, Spencer K, Molina FS, Nicolaides KH. 2008. **First trimester screening for trisomy 21 by free beta-human chorionic**

- gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A: impact of maternal and pregnancy characteristics.** *Ultrasound Obstet Gynecol* **31**: 493–502.
37. Brizot ML, Snijders RJM, Bersinger NA, Kuhn P, Nicolaides KH. 1994. **Maternal serum pregnancy associated placental protein A and fetal nuchal translucency thickness for the prediction of fetal trisomies in early pregnancy.** *Obstet Gynecol* **84**: 918–922.
38. Brizot ML, Snijders RJM, Butler J, Bersinger NA, Nicolaides KH. 1995. **Maternal serum hCG and fetal nuchal translucency thickness for the prediction of fetal trisomies in the first trimester of pregnancy.** *Br J Obstet Gynaecol* **102**: 1227–1232.
39. Noble PL, Abrahams HD, Snijders RJ, Sherwood R, Nicolaides KH. 1995. **Screening for fetal trisomy 21 in the first trimester of pregnancy: maternal serum free beta-hCG and fetal nuchal translucency thickness.** *Ultrasound Obstet Gynecol* **6**: 390–395.
40. Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. 1999. **A screening program for trisomy 21 at 10–14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free  $\beta$ -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A.** *Ultrasound Obstet Gynecol* **13**: 231–237
41. Krantz DA, Hallahan TW, Orlandi F, *et al.* 2000. **First-trimester Down syndrome screening using dried blood biochemistry and nuchal translucency.** *Obstet Gynecol* **96**: 207–213
42. Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH. 2002. **One stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11–14 weeks: a prospective study of 15,030 pregnancies.** *Ultrasound Obstet Gynecol* **20**: 219–225
43. Spencer K. 1998. **Near patient testing and Down's syndrome screening.** *Proc UKNEQAS* **3**: 130



44. Spencer K, Spencer CE, Power M, Moakes A, Nicolaides KH. 2000e. **One stop clinic for assessment of risk for fetal anomalies: A report of the first year of prospective screening for chromosomal anomalies in the first trimester.** Br J Obstet Gynaecol 107: 1271–1275
45. Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaides KH. 2003. **Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one stop clinic: A review of three years prospective experience.** Br J Obstet Gynaecol 110:281–286.
46. Borrell A, Casals E, Fortuny A, *et al.* 2004. **First-trimester screening for trisomy 21 combining biochemistry and ultrasound at individually optimal gestational ages. An interventional study.** *Prenat Diagn* 24: 541–545
47. Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. **Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening.** *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(3):221-6
48. Palomaki GE, Steinort K, Knight GJ, Haddow JE, Palomaki GE, Steinort K, *et al.* **Comparing three screening strategies for combining first and second-trimester Down syndrome markers.**[see comment][erratum appears in Obstet Gynecol. 2006 Apr;107(4):955]. *Obstetrics & Gynecology.* 2006;107(2 Pt 1):367-75
49. Wald NJ, Rudnicka AR, Bestwick JP, Wald NJ, Rudnicka AR, Bestwick JP. **Sequential and contingent prenatal screening for Down syndrome.** *Prenatal Diagnosis.* 2006;26(9):769-77
50. Down LJ. **Observations on an ethnic classification of idiots.** *Clinical Lectures and Reports, London Hospital* 1866; 3: 259–262
51. Enn P, Wright D, Cuckle H, Benn P, Wright D, Cuckle H. **Practical strategies in contingent sequential screening for Down syndrome.** *Prenatal Diagnosis.*

52. MT, Reddy UM, Mennuti MT. **Incorporating first-trimester Down syndrome studies into prenatal screening: executive summary of the National Institute of Child Health and Human Development workshop.[see comment].** *Obstetrics & Gynecology*. 2006;107(1):167-73.
53. Wald NJ, Rudnicka AR, Bestwick JP, Wald NJ, Rudnicka AR, Bestwick JP. **Sequential and contingent prenatal screening for Down syndrome.** *Prenatal Diagnosis*. 2006;26(9):769-77.
54. Lawson HW, Frye A, Atrash HK, Smith JC, Shilman HB, Ramick M. 1994. **Abortion mortality, United States, 1972–1987.** *Am J Obstet Gynecol* 171:1365–1372. Enn P, Wright D, Cuckle H, Benn P, Wright D, Cuckle H. **Practical strategies in contingent sequential screening for Down syndrome.** *Prenatal Diagnosis*. 2005;25(8):645-52.
55. Bunduki V, Ruano J, Yoshizaki C, Kahhale S, Zugaib M. Fetal bone length: reference range and clinical application in ultrasound screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; **21**: 156–160.
56. Maiz N, Valencia C, Emmanuel EE, Staboulidou I, Nicolaides KH. **Screening for adverse pregnancy outcome by Ductus venosus Doppler at 11–13+6 weeks.** *Obstet Gynecol* 2008;**112**: 598–605
57. Faiola S, Tsoi E, Huggon IC, Allan LD, Nicolaides KH. **Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with tricuspid regurgitation at the 11 to 13+6-week scan.** *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; **26**: 22–27
58. Dagklis T, Borenstein M, Peralta CFA, Faro C, Nicolaides KH. **Three-dimensional evaluation of mid-facial hypoplasia in fetuses with trisomy 21 at 11-13\_6 weeks.** *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:261-5.
59. Cicero S, Curcio P, Papageorgiou A, Sonek J, Nicolaides K. **Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11–14 weeks of gestation: an observational study.** *Lancet* 2001; **358**: 1665–1667

60. Bouley R, Sonek J. **Fetal nasal bone: the technique.** Down's Screening News 2003;10:33-4.
61. Sonek JD, Cicero S. **Ultrasound evaluation of the fetal nasal bone: the technique** (an update). Down's Screening News 2004;11:25.
62. Orlandi F, Rossi C, Orlandi E, Jakil MC, Hallahan TW, Macri VJ, et al. **First-trimester screening for trisomy-21 using a simplified method to assess the presence or absence of the fetal nasal bone.** Am J Obstet Gynecol 2005;192:1107-11
63. Cicero S, Dezerega V, Andrade E, Scheier M, Nicolaides KH. **Learning curve for sonographic examination of the fetal nasal bone at 11-14 weeks.** Ultrasound Obstet Gynecol 2003;22: 135-7
64. Cicero S, Longo D, Rembouskos G, Sacchini C, Nicolaides KH. **Absent nasal bone at 11–14 weeks of gestation and chromosomal defects.** *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; **22**: 31–35
65. Otano L, Aiello H, Igarzabal L, Matayoshi T, Gadow EC. **Association between first trimester absence of fetal nasal bone on ultrasound and Down's syndrome.** Prenat Diagn 2002;22:930-2.
66. Zoppi MA, Ibba RM, Axiana C, Floris M, Manca F, Monni G. **Absence of fetal nasal bone and aneuploidies at first-trimester nuchal translucency screening inunselected pregnancies.** PrenatDiagn 2003;23:496-500.
67. Orlandi F, Bilardo CM, Campogrande M, Krantz D, Hallahan T,Rossi C, et al. **Measurement of nasal bone length at 11-14 weeks of pregnancy and its potential role in Down syndrome risk assessment.**Ultrasound Obstet Gynecol 2003;22:36-9.

68. Viora E, Masturzo B, Errante G, Sciarrone A, Bastonero S, Campogrande M. **Ultrasound evaluation of fetal nasal bone at 11 to 14 weeks in a consecutive series of 1906 fetuses.** Prenat Diagn 2003;23: 784-7.
69. Senat MV, Bernard JP, Boulvain M, Ville Y. **Intra- and interoperator variability in fetal nasal bone assessment at 11-14 weeks of gestation.** Ultrasound Obstet Gynecol 2003;22:138-41
70. Wong SF, Choi H, Ho LC. **Nasal bone hypoplasia: is it a common finding amongst chromosomally normal fetuses of southern Chinese women?** Gynecol Obstet Invest 2003;56:99-101
71. Cicero S, Rembouskos G, Vandecruys H, Hogg M, Nicolaides KH. **Likelihood ratio for Trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11-14 weeks scan.** Ultrasound Obstet Gynecol 2004; 23:218-23.
72. J. D. Sonek, MD, RDMS,a S. Cicero, MD,b R. Neiger, MD,c K. H. Nicolaides, MD. **Nasal bone assessment in prenatal screening for trisomy 21.** Am J Obstet Gynecol 2006;195:1219-30
73. Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR. **The genetic sonogram. A method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester.**J Ultrasound Med 2002; 21: 1087–1096
74. Cicero S, Sonek JD, McKenna DS, Croom CS, Johnson L, Nicolaides KH. **Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15–22 weeks' gestation.** Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 21: 15–18
75. Vintzileos A, Walters C, Yeo L. **Absent nasal bone in the prenatal detection of fetuses with trisomy 21 in a high-risk population.** Obstet Gynecol 2003; 101: 905–908.

- 
76. Odibo AO, Sehdev HM, Dunn L, McDonald R, Macones GA. **The association between fetal nasal bone hypoplasia and aneuploidy.** *Obstet Gynecol* 2004; 104: 1229–1233.
77. Cusick W, Provenzano J, Sullivan CA, Gallousis FM, Rodis JF. **Fetal nasal bone length in euploid and aneuploid fetuses between 11 and 20 weeks' gestation: a prospective study.** *J Ultrasound Med* 2004; 23: 1327–1333.
78. Tran L, Carr D, Mitsumori L, Uhrich S, Shields L. **Second-trimester biparietal diameter/nasal bone length ratio as an independent predictor of trisomy 21.** *Ultrasound Med* 2005;24:805-10
79. Benoit B, Chaoui R. **Three-dimensional ultrasound with maximal mode rendering: a novel technique for the diagnosis of bilateral or unilateral absence or hypoplasia of nasal bones in second-trimester screening for Down syndrome.** *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:19-24.
80. Sonek J, McKenna D, Webb D, Croom C, Nicolaides K. **Nasal bone length throughout gestation: normal ranges based on 3537 fetal ultrasound measurements.** *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:152-5
81. Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Tripsanas C, Nicolaides K. **Fetal nasal bone length in chromosomally normal and abnormal fetuses at 11-14 weeks of gestation.** *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11:400-2
82. Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K, Nicolaides KH. **Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free beta-hCG and PAPP-A at 11 to 14 weeks.** *Prenat Diagn* 2003; 23:306-10
83. Maiz N, Kagan KO, Milovanovic Z, Celik E, Nicolaides KH. **Learning curve for Doppler assessment of ductus venosus flow at 11–13+6 weeks.** *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 503–506

84. Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides KH. **Screening for chromosomal abnormalities at 11–14 weeks: the role of ductus venosus blood flow.** *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 380–384.
85. Antolin E, Comas C, Torrents M, Munoz A, Figueras F, Echevarria M, Cararach M, Carrera JM. **The role of ductus venosus blood flow assessment in screening for chromosomal abnormalities at 10–16 weeks of gestation.** *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 295–300.
86. Murta CG, Moron AF, Avila MA, Weiner CP. **Application of ductus venosus Doppler velocimetry for the detection of fetal aneuploidy in the first trimester of pregnancy.** *Fetal Diagn Ther* 2002; 17: 308–314.
87. Zoppi MA, Putzolu M, Ibba RM, Floris M, Monni G. **Firsttrimester ductus venosus velocimetry in relation to nuchal translucency thickness and fetal karyotype.** *Fetal Diagn Ther* 2002; 17: 52–57.
88. Borrell A, Martinez JM, Seres A, Borobio V, Cararach V, Fortuny A. **Ductus venosus assessment at the time of nuchal translucency measurement in the detection of fetal aneuploidy.** *Prenat Diagn* 2003; 23: 921–926.
89. Toyama JM, Brizot ML, Liao AW, Lopes LM, Nomura RM, Saldanha FA, Zugaib M. **Ductus venosus blood flow assessment at 11 to 14 weeks of gestation and fetal outcome.** *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 341–345.
90. Prefumo F, Sethna F, Sairam S, Bhide A, Thilaganathan B. **Firsttrimester ductus venosus, nasal bones, and Down syndrome in a high-risk population.** *Obstet Gynecol* 2005; 105: 1348–1354.
91. Maiz N, Valencia C, Kagan KO, Wright D, Nicolaides KH. **Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11–13 weeks of gestation.** *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 512–517.

92. Matias, I. Huggon, J. C. Areia, N. Montenegro, K. H. Nicolaides. **Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with abnormal ductus venosus blood flow at 10–14 weeks.** Ultrasound Obstet Gynecol 1999;14:307–310
93. Hyett JA, Moscoso G, Papapanagiotou G, Perdu M, Nicolaides KH. **Abnormalities of the heart and great arteries in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 11–13 weeks of gestation.** Ultrasound Obstet Gynecol, 1996; 7:245–50
94. Farkas LG, Katic MJ, Forrest CR, Litsas L. Surface anatomy of the face in Down's syndrome: linear and angular measurements in the craniofacial regions. J Craniofac Surg 2001;12:373-9
95. Cicero S, Curcio P, Rembouskos G, Sonek JD, Nicolaides KH. **Maxillary length at 11-14 weeks of gestation in fetuses with trisomy 21.** Ultrasound Obstet Gynecol 2004;24:19-22
96. Sonek J, Borenstein M, Dagklis T, Persico N, Nicolaides KH. **Frontomaxillary facial angle in fetuses with trisomy 21 at 11–13+6 weeks.** Am J Obstet Gynecol 2007; 196: 271.e1–4
97. Sonek J, Borenstein M, Downing C, McKenna D, Neiger R, Croom C, Gengrich T, Nicolaides KH. **Frontomaxillary facial angles in screening for trisomy 21 at 14–23 weeks' gestation.** Am J Obstet Gynecol 2007; 197: 160.e1–5
98. Borenstein M, Persico N, Kaihura C, Sonek J, Nicolaides KH. **Frontomaxillary facial angle in chromosomally normal fetuses at 11+0 to 13+6 weeks.** Ultrasound Obstet Gynecol 2007; 30: 737–741
99. Borenstein M, Persico N, Kagan K, Gazzoni A, Nicolaides KH. **Frontomaxillary facial angle in screening for trisomy 21 at 11+0 to 13+6 weeks.** Ultrasound Obstet Gynecol 2008; 32: 5–11

- 100.Huggon IC, DeFigueiredo DB, Allan LD. Tricuspid regurgitation in the diagnosis of chromosomal anomalies in the fetus at 11–14 weeks of gestation. *Heart* 2003; 89: 1071–1073. 100
- 101.Faiola S, Tsoi E, Huggon IC, Allan LD, Nicolaides KH. **Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with tricuspid regurgitation at the 11 to 13+6-week scan.** *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 22–27 101
- 102.Falcon O, Faiola S, Huggon I, Allan L, Nicolaides KH. **Fetal tricuspid regurgitation at the 11+0 to 13+6-week scan: association with chromosomal defects and reproducibility of the method.** *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 609–612
- 103.Kagan K, Valencia C, Livanos P, Wright D, Nicolaides KH. **Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11+0 to 13+6 weeks of gestation.** *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 18–22
- 104.Ghaffari A, Tahmasebpour A, Hantoushzadeh, Eslamian, J, Marsoosi. **First-trimester screening for chromosomal abnormalities by integrated application of nuchal translucency, nasal bone, tricuspid regurgitation and ductus venosus flow combined with maternal serum free  $\beta$ -hCG and PAPP-A: a 5-year prospective study.** *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39: 528–534
- 105.Dennis Lo YM. **Fetal DNA in maternal plasma: progress through genetics.** *Ann N Y Acad Sci* 2006;1075:74–80
- 106.Nicolaides KH, Chervenak FA, McCullough LB, Avgidou K, Papageorgiou A. **Evidence-based obstetric ethics and informed decision-making by pregnant women about invasive diagnosis after first-trimester assessment of risk for trisomy 21.** *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:322–6



- 107.Eddleman KA, Malone FD, Sullivan L, Dukes K, Berkowitz RL, Kharbutli Y, et al. **Pregnancy loss rates after midtrimester amniocentesis.** *Obstet Gynecol* 2006;108:1067–72
- 108.Mujezinovic F, Alfirevic Z. **Procedure-related complications of amniocentesis and chorionic villus sampling. A systematic review.** *Obstet Gynecol* 2007; **110**: 687–694
- 109.Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Norgaard- Pedersen B. **Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women.** *Lancet* 1986;1:1287–93.
- 110.Eddleman KA, Malone FD, Sullivan L, Dukes K, Berkowitz RL, Kharbutli Y, et al. **Pregnancy loss rates after midtrimester amniocentesis.** *Obstet Gynecol* 2006;108:1067–72.
- 111.Estrada MD, coordinadora. Guillén M, Estrada MD, Iruretagoiena ML, Taboada J, López de Argumedo M, Lapuente JL, Gutiérrez MA, Feijas A, Cuntín LG, Gestoso JF, García AL, Cerdá T. **Descripción del estado de situación del cribado prenatal de las cromosomopatías fetales más frecuentes - principalmente Síndrome de Down- en el Estado español y propuestas de mejora en la práctica clínica habitual.** Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya; 2007. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AATRM núm. 2006/03.
- 112.Caughey AB, Kaimal AJ, Odibo AO. **Cost effectiveness of Down syndrome. Screening paradigms.** *Clin Lab Med* 30 (2010) 629–642
- 113.Biggio JR Jr, Morris TC, Owen J, et al. **An outcomes analysis of five prenatal screening strategies for trisomy 21 in women younger than 35 years.** *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:721–9.

- 114.Odibo AO, Stamilio DM, Nelson DB, et al. **A cost-effectiveness analysis of prenatal screening strategies for Down syndrome.** Obstet Gynecol 2005;106:562–8.
- 115.Diagnóstico Prenatal de los defectos congénitos. **Cribado de las anomalías cromosómicas. ProSEGO: protocolos y guías de actuación clínica en Ginecología y Obstetricia.** Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Enero 201
- 116.Ball RH, Caughey AB, Malone FD, et al. **Firstand second-trimester evaluation of risk for Down syndrome.** Obstet Gynecol 2007;110:10-7.
- 117.American College of Obstetricians and Gynecologists. **ACOG committee opinion no. 296: first-trimester screening for fetal aneuploidy.** Obstet Gynecol 2004;104:215-7
- 118.Haute Autorité de Santé. Évaluation des stratégies de dépistage de la trisomie 21. **Recommandation en santé publique Juin 2007, service evaluation économique et Santé Publique, Haute autorité en santé. 2007.** Available at: [http://www.hasante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport\\_evaluation\\_des\\_strategies\\_de\\_depistage\\_de\\_la\\_trisomie\\_21.pdf](http://www.hasante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_evaluation_des_strategies_de_depistage_de_la_trisomie_21.pdf). Accessed June 7th, 2008.
- 119.Gekas J, Durant A, Bujold E. **Cost-effectiveness and accuracy of prenatal Down syndrome screening strategies: should the combined test continue to be widely used?** Am J Obstet Gynecol 2011;204:175.e1-8.119
- 120.Gekas J,Gagne G, Bujold E, Douillard D, Forest JC, Reinharz D. **Comparison of different strategies in prenatal screening for down's syndrome: cost effectiveness analysis of computer simulation.** BMJ 2009;338:b138
- 121.Wald NJ, Rudnicka AR, Bestwick JP. **Sequential and contingent prenatal screening for Down syndrome.** Prenat Diagn 2006;26: 769-77.

122. **Orden por la que se fijan los precios público por la prestación de los servicios y actividades de naturaleza sanitaria de la red de centros de la Comunidad de Madrid.** BOCM 10 se septiembre de 2009.
123. Kagan KO, Wright D, Valencia C, Maiz N, Nicolaides KH. **Screening for trisomies 21, 18 and 13 by maternal age, fetal nuchal translucency, fetal heart rate, free beta-hCG and pregnancy-associated plasma protein-A.** *Hum Reprod* 2008; **23**:1968–1975.
124. Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. 1999b. **A screening program for trisomy 21 at 10–14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A.** *Ultrasound Obstet Gynecol* 13:231–237.
125. Krantz DA, Hallahan TW, Orlandi F, Buchanan P, Larsen JW, Macri JN. 2000. **First trimester Down syndrome screening using dried blood biochemistry and nuchal translucency.** *Obstet Gynecol* 96:207–213.
126. Schuchter K, Hafner E, Stangl G, Metzenbaur M, Hefinger D, Philipp K. 2002. **The first trimester ‘combined test’ for the detection of Down’s syndrome pregnancies in 4939 unselected pregnancies.** *Prenat Diagn* 22: 211–215.
127. Perni SC, Predanic M, Kalish RB, Chervenak FA, Chasen ST. 2006. **Clinical use of first trimester aneuploidy screening in a United States population can replicate data from clinical trials.** *Am J Obstet Gynecol* 194: 127–130.
128. Hadlow N, Hewitt BG, Dickinson JE, Jacoby P, Bower C. 2005. **Community based screening for Down’s Syndrome in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry.** *BJOG* 112:1561– 1564
129. Snijders RJM, Sundberg K, Holzgreve W, Henry G, Nicolaides KH. **Maternal age and gestation specific risk for trisomy 21.** *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:167-70

- 130.Spencer K, Macri JN, Aitken DA, Connor JM. **Free beta hCG as a first trimester marker for fetal trisomy.** *Lancet* 1992;339: 1480
- 131.Ozturk M, Milunsky A, Brambati B, Sachs ES, Miller SL, Wands JR. **Abnormal maternal levels of hCG subunits in trisomy 18.** *Am J Med Genet* 1990;36:480–3
- 132.Spencer K, Noble P, Snijders RJM, Nicolaides KH. **First trimester urine free beta hCG, beta core and total oestriol in pregnancies affected by Down's syndrome: implications for first trimester screening with nuchal translucency and serum free beta hCG.** *Prenat Diagn* 1997;17:525–38
- 133.Forest J-C, Masse J, Moutquin J-M. **Screening for Down syndrome during the first trimester: a prospective study using free  $\beta$ -human chorionic gonadotropin and pregnancy associated plasma protein-A.** *Clin Biochem* 1997;30:333–8
- 134.Brizot ML, Snijders RJM, Butler J, Bersinger NA, Nicolaides KH. **Maternal serum hCG and fetal nuchal translucency thickness for the prediction of fetal trisomies in the first trimester of pregnancy.** *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:127–32
- 135.Berry E, Aitken DA, Crossley JA, Macri JN, Connor JM. **Screening for Down's syndrome: changes in marker levels and detection rates between first and second trimester.** *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:811–17
- 136.Hurley PA, Ward RHT, Teisner B, Isles RK, Lucas M, Grudzinskas JG. **Serum PAPP-A measurements in first trimester screening for Down's syndrome.** *Prenat Diagn* 1993;13: 903–8
- 137.Bersinger NA, Brizot ML, Johnson A, Snijders RJM, Abbot J, Schnieder H, Nicolaides KH. **First trimester maternal serum pregnancy associated plasma protein A and pregnancy specific beta-1 glycoprotein in fetal trisomies.** *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:970–4

- 
- 138.Krantz DA, Larsen JW, Buchanan PD, Macri JN. **First trimester Down syndrome screening: free  $\beta$  human chorionic gonadotropin and pregnancy associated plasma protein A.** *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:612–16
- 139.Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, Williams J, Miller WA, Johnson A. **Screening of maternal serum for fetal Down's syndrome in the first trimester.** *N Engl J Med* 1998;338: 955–61
- 140.Macintosh MCM, Iles R, Teisner B, Sharma K, Chard T, Grudzinskas JG, Ward RHT, Muller F. **Maternal serum human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A, markers for fetal Down syndrome at 8–14 weeks.** *Prenat Diagn* 1994;14:203–8
- 141.Brambati B, Macintosh MCM, Teisner B, Maguiness S, Shrimanker K, Lanzani A, Bonacchi I, Tului L, Chard T, Grudzinskas JG. **Low maternal serum levels of pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) in the first trimester in association with abnormal fetal karyotype.** *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:324–6
- 142.Spencer, Souter V, Tul N, Snijder R, Nicolaides K. **A screening program for trisomy 21 at 10–14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free  $\beta$ -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A.** *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:231–237.
- 143.Campbell S, Platt L. **The publishing of papers on first-trimester Doppler.** *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14: 159–160.
- 144.Kagan KO, Cicero S, Staboulidou I, Wright D, Nicolaides KH. **Fetal nasal bone in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11–13 weeks of gestation.** *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 259–264
- 145.Muñoz-Cortés M, Arigita M, Falguera G, Seres A, Guix D, Baldrichs E, Acera A, Torrent A, Rodriguez-Veret A, López-Quesada R, García-Moreno R, Gonce A, Borobio V, Borrell A. **contingent screening for Down síndrome completed**
-

- in the first trimester: a multicenter study.** Ultrasound Obstet Gynecol 2012; 39: 396–400
146. Boulet s, Molinari NA, Grosse SD, Honein MA, Correa-Villaseñor A. **Health Care Expenditures for Infants and Young Children with Down Syndrome in a Privately Insured Population** .J Pediatr 2008;153:241-246
147. Gardner T. **Prenatal screening for Down syndrome should focus on safety more than cost-effectiveness.** Am J Obstet Gynecol 2005 Jan;192(81): 335-336.
148. Biggio JR Jr, Morris TC, Owen J, et al. **An outcomes analysis of five prenatal screening strategies for trisomy 21 in women younger than 35 years.** Am J Obstet Gynecol 2004;190:721–9.
149. AB, Struble CA, Wang ET, Song K, Oliphant A. **Non invasive prenatal detection and selective analysis of cellfree DNA obtained from maternal blood: evaluation for trisomy 21 and trisomy 18.** Am J Obstet Gynecol 2012; 206: 319.e1–9.
150. Ashoor G, Syngelaki A, Wagner M, Birdir C, Nicolaides KH. **Chromosome-selective sequencing of maternal plasma cell-free DNA for first-trimester detection of trisomy 21 and trisomy 18.** Am J Obstet Gynecol 2012; 206: 322.e1–5.
151. Norton ME, Brar H, Weiss J, et al. **Noninvasive chromosomal evaluation (NICE) study: results of a multicenter prospective cohort study for detection of fetal trisomy 21 and trisomy 18.** Am J Obstet Gynecol 2012;207:137.e1-8
152. Ashoor G, Poon L, Syngelaki A, Mosimann B, Nicolaides KH. **Fetal fraction in maternal plasma cell-free DNA at 11-13 weeks' gestation: effect of maternal and fetal factors.** Fetal Diagn Ther 2012;31:237-43
153. Nicolaides KH. **A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11 to 13 weeks' assessment.** Prenat Diagn 2011; 31: 3–6.